

Ondansetron-analoge 5-HT₃-Rezeptorliganden: Synthese, Stereochemie und *in-vitro*-Pharmakologie



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
Naturwissenschaftliche Fakultät IV
- Chemie und Pharmazie -
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Stefan Jenning

aus Stuttgart

2008

Ondansetron-analoge 5-HT₃-Rezeptorliganden: Synthese, Stereochemie und *in-vitro*-Pharmakologie



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
Naturwissenschaftliche Fakultät IV
- Chemie und Pharmazie -
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Stefan Jenning

aus Stuttgart

2008

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Sigurd Elz am Institut für Pharmazie der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV - Chemie und Pharmazie - der Universität Regensburg.

Promotion eingereicht im April 2008

Mündliche Prüfung: 09. Mai 2008

Prüfungskommission:

Prof. Dr. Gerhard Franz	(Vorsitzender)
Prof. Dr. Sigurd Elz	(1. Gutachter)
Prof. Dr. Armin Buschauer	(2. Gutachter)
Prof. Dr. Jörg Heilmann	(Dritter Prüfer)

Für meine Familie

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Insbesondere gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Sigurd Elz für die vertrauensvolle Überlassung des Themas, das beständige Interesse am Fortgang der Arbeit, die zahlreichen wissenschaftlichen Anregungen und Ratschläge sowie seine stete Hilfs- und Diskussionsbereitschaft.

Besonders danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Jörg Heilmann für seine Hilfe bei der Auswertung der zweidimensionalen NMR-Spektren und für sein offenes Ohr bei allerlei Fragen und Problemen

Allen Mitarbeitern der zentralen Analytik der Universität Regensburg für die Hilfsbereitschaft und zuverlässige Aufnahme von NMR- und Massenspektren sowie die Durchführung der Elementar- und Röntgenstrukturanalysen,

Herrn Dr. Rudolf Vasold für die chromatographischen Trennung und für die Unterstützung bei chromatographischen Fragen

Weiterhin ein großes Dankeschön an alle (ehemaligen) Mitglieder des Lehrstuhls für Pharmazeutische Chemie und des Lehrstuhls für Pharmazeutische Biologie für das angenehme Arbeitsklima und das kollegiale Miteinander, insbesondere an

- Herrn Dr. Matthias Schumacher und Herrn Thorsten Matzdorf für ihre Freundschaft, den ausgiebigen mittäglichen Diskussionen und ihre Motivation zu sportlichen Höchstleistungen
- Herrn Dr. Herwig Pongratz und Herrn Dr. Andreas Sellmer für ihre stete Hilfe bei chemischen Problemen aller Art.
- alle Teilnehmer/innen der regelmäßigen abendlichen Lehrstuhlseminare mit unterhaltsamen Diskussionen aller Art
- Frau Christine Braun und Frau Kerstin Röhl für die Unterstützung bei den organopharmakologischen Tests
- alle Kollegen und Kolleginnen, die mit mir die biologischen und chemischen Praktika meisterten
- Susann Haase und Anne Freischmidt, die mit mir regelmäßig das Tanzbein schwingen und manchmal auch darunter zu leiden hatten

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie für die Unterstützung und die unendliche Geduld während der letzten Jahre danken.

1	Einleitung	1
1.1	Serotonin	2
1.1.1	Historisches	2
1.1.2	Vorkommen und Biochemie	2
1.2	5-HT-Rezeptoren – Nomenklatur und Klassifizierung	5
1.3	5-HT ₃ -Rezeptorfamilie	7
1.3.1	Verteilung	7
1.3.2	Struktur und Bindung	9
1.3.3	Signaltransduktion	13
1.4	5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten	15
1.5	5-HT ₃ -Rezeptor-Agonisten	19
1.6	Problemstellung und Zielsetzung	23
2	Chemische Synthese und Analytik	25
2.1	Darstellung der Tetrahydrocarbazolon- und Indolbausteine	26
2.1.1	Darstellung des Tetrahydrocarbazolonbausteins	26
2.1.2	Darstellung der Indolbausteine	30
2.2	Darstellung der Nukleophile	35
2.2.1	Darstellung von geschützten Piperazinen / Homopiperazinen	35
2.2.2	Darstellung von Piperidin-4-carbonitril 12	38
2.2.3	Darstellung von 1-(Piperidin-4-yl)ethanon 13	38
2.2.4	Darstellung von 4-(Methylthio)piperidin 15	38
2.2.5	Synthesversuch von Piperidin-4-carbaldehyd	39
2.2.6	Darstellung enantiomerenreiner Synthesebausteine	40
2.3	Darstellung der Serotoninrezeptorliganden	69
2.3.1	Darstellung der Tetrahydrocarbazolonderivate	69
2.3.2	Darstellung der Indolylketon-Derivate	100
3	Pharmakologischer Teil	123
3.1	Einführung	124
3.2	Allgemeine Angaben	126
3.2.1	Allgemeine Versuchsbedingungen	126
3.2.2	Begriffsdefinitionen	127
3.3	Testmodelle	129
3.3.1	Bestimmung der M ₃ -Rezeptoraffinität am isolierten Meerschweinchenileum .	129
3.3.2	Bestimmung der 5-HT ₃ -Rezeptoraffinität am isolierten Meerschweinchenileum	130
3.4	Ergebnisse und Diskussion	132
3.4.1	Offenkettige Amin-Derivate	133
3.4.2	Cycloalkylamin-Derivate	135
3.4.3	Cyclische Amin-Derivate	137
3.4.4	Piperidin-Derivate	139
3.4.5	Hydroxylierte Piperidin- und Pyrrolidin-Derivate	142

3.4.6	Heterocyclische Derivate	144
3.4.7	Methylpyrrolidin-Derivate	145
3.4.8	Methylpiperidin-Derivate	146
3.4.9	Indolylketon-Derivate	148
4	Zusammenfassung	151
4.1	Allgemeines	152
4.2	Zusammenfassung des chemischen Teils	152
4.3	Zusammenfassung des pharmakologischen Teils	154
5	Experimenteller Teil	157
5.1	Allgemeine Angaben	158
5.2	Synthese und analytische Daten der dargestellten Verbindungen	160
5.2.1	Darstellung der Tetrahydrocarbazolon- und Indolbausteine	160
5.2.2	Darstellung der Nukleophile	170
5.2.3	Darstellung der Serotoninrezeptorliganden	206
5.3	Chromatographie	248
5.3.1	HPLC-Analytik zur Bestimmung des Mengenverhältnis der Diastereomere 78/79	248
5.3.2	Gaschromatographie	248
5.4	Kristallographische Daten	249
5.4.1	Kristallographische Daten von 78	249
5.4.2	Kristallographische Daten von 80	255
5.5	Pharmakologische Daten	258
6	Literaturverzeichnis	261
7	Anhang	275
7.1	Liste der verwendeten Abkürzungen und Symbole	276
7.2	Tagungsteilnahme und Posterpräsentationen	277
7.3	Curriculum vitae	278

1 Einleitung

1.1 Serotonin

1.1.1 Historisches

Bereits im Jahre 1933 untersuchten *VIALLI* und *ESPARMER* eine unbekannte Substanz in den enterochromaffinen Zellen des Magen-Darm-Traktes. Sie nannten diesen unbekannten Stoff nach dessen Fundort „Enteramin“ [1]. Zur selben Zeit suchte *PAGE* mit seinen Mitarbeitern nach vasokonstriktorisches Faktoren. Er fand einen „serum vasoconstrictor“, der von Blutplättchen freigesetzt wurde [2]. Der Chemiker *RAPPORT* isolierte diesen Stoff aus geronnenem Rinderblut [3-5]. Im Jahre 1949 identifizierte er mit seinen Mitarbeitern die unbekannte Substanz als 3-(2-Aminoethyl)-1*H*-indol-5-ol (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) und nannten sie ihrer Wirkung nach „Serotonin“ [6].

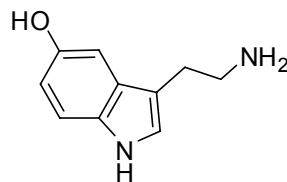


Abb. 1-1: 3-(2-Aminoethyl)-1*H*-indol-5-ol
(Serotonin, 5-Hydroxytryptamin, 5-HT)

Im Jahre 1951 gelang die Synthese von Serotonin durch *SPEETER* [7] und *HAMLIN* und *FISCHER* [8], die so durch Vergleich die von *RAPPORT* vermutete Struktur bestätigten. Als dann im Jahre 1952 die Australier *REID* und *RAND* den Schluss zogen, dass es sich bei der von ihnen untersuchten Substanz „Thrombocytin“ [9] und den von *ESPARMER* [10] und *RAPPORT* [6] untersuchten Substanzen um ein und dieselbe Verbindung handelte [11], folgten zahlreichen Untersuchungen zu den Wirkungen von Serotonin.

1.1.2 Vorkommen und Biochemie

Serotonin ist einer der wichtigsten Neurotransmitter von Säugetieren.

Ungefähr 90% des Serotonins befinden sich im Gastrointestinaltrakt. Der Großteil wird in Vesikeln der enterochromaffinen Zellen der Darmmukosa gespeichert. Auf verschiedene Reize kann Serotonin sowohl auf der luminalen als auch auf der basolateralen Seite abgegeben werden. Freigesetztes Serotonin kann in der Nähe befindliche afferente Nervenfasern stimulieren. Diese verlaufen im Nervus vagus zum Hirnstamm und spielen eine Rolle bei der Auslösung des Brechreizes. Basolateral freigesetztes Serotonin wird im Kapillarblut von Thrombozyten über ein

Transportprotein aufgenommen. Nur etwa ein Zehntel des intestinalen Serotonins kommt in den Neuronen des enterischen Nervensystems vor [12].

Die restlichen 10% des Serotonins kommen im ZNS vor bzw. sind in Thrombozyten, Mastzellen, peripheren Arterien und anderen inneren Organen verteilt [2]. Im ZNS finden sich serotonerge Neuronen vornehmlich in den Raphe-Kernen, der Area postrema und der Substantia nigra [13]. Von dort aus ist Serotonin an zahlreichen zentralnervösen Funktionen beteiligt und kann unterschiedliche physiologische Funktionen beeinflussen.

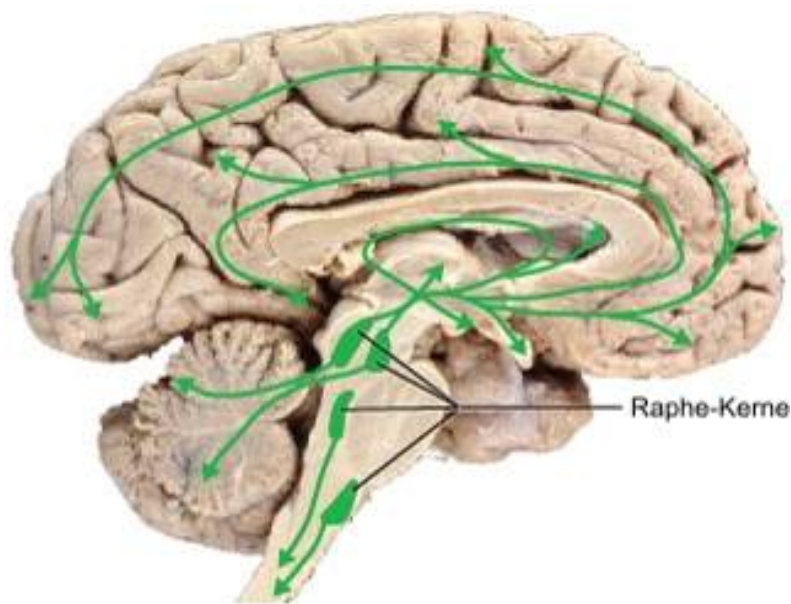


Abb. 1-2: Durch Serotonin induzierte Signalweiterleitung im Gehirn [14]

Die Biosynthese von Serotonin geht im Organismus von der essentiellen Aminosäure L-Tryptophan aus. Zunächst wird diese durch L-Tryptophan-Hydroxylase in 5-Stellung hydroxyliert. Anschließend erfolgt eine Decarboxylierung durch die aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase [13].

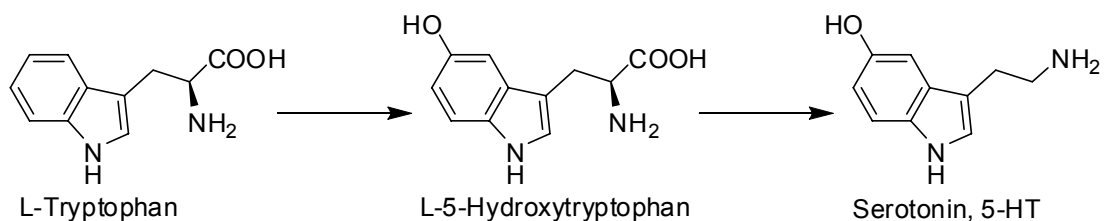


Abb. 1-3: Serotoninbiosynthese

Der Abbau von Serotonin im Organismus beginnt mit einer oxidativen Desaminierung durch das Enzym Monoaminoxidase-A (MAO-A) und der Bildung von 5-Hydroxyindol-3-ylacetaldehyd. Der Aldehyd wird zum größten Teil im nächsten Schritt durch eine Aldehyddehydrogenase zu 5-Hydroxyindol-3-yllessigsäure oxidiert und über den Harn

ausgeschieden. Daneben kann der Aldehyd auch zu 5-Hydroxytryptophol reduziert werden oder gleich sulfatiert oder glucuronidiert werden [13]. Desweiteren dient Serotonin als Substrat für die Melatonin-Biosynthese [15].

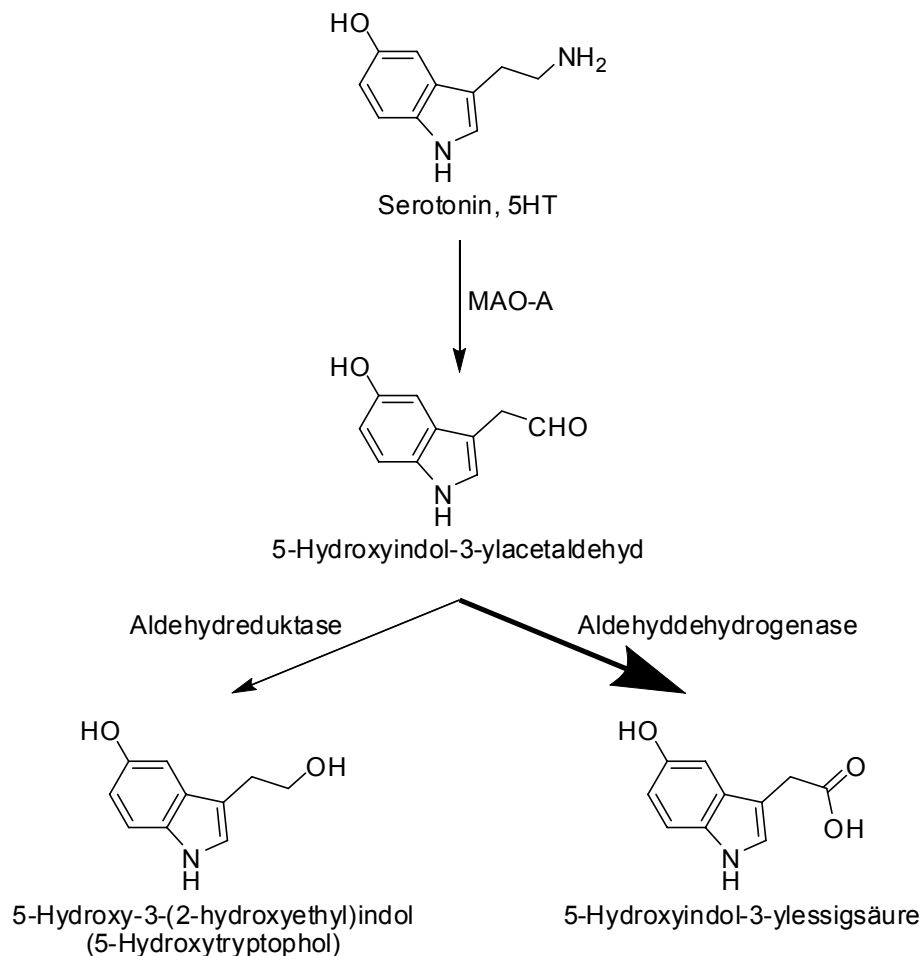


Abb. 1-4: Metabolismus von Serotonin

Wie bereits erwähnt gehört Serotonin zu den wichtigsten Neurotransmittern. Physiologische Funktionen werden auf vielfältige Weise über Serotoninrezeptoren reguliert oder moduliert. Serotonin ist beispielsweise bei der Regulation der Schlaf-Wach-Rhythmik, Lokomotion, Nozizeption, Reizperzeption, Temperaturregulation, Nahrungsaufnahme, Sexualverhalten, Aggression, kardiovaskulären Steuerung, Blutdruckregulation oder neuroendokrinen Mechanismen beteiligt [11].

Bei Erkrankungen wie Schizophrenie, Depressionen, Migräne, Epilepsie oder Demenz konnten Störungen im Serotoninhaushalt festgestellt werden [11, 12]. Auch eine Beteiligung von Serotonin bei Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltraktes ist gesichert [16]. Serotonin-Antagonisten werden unter anderem bei Chemotherapie-induzierter (*chemotherapy induced nausea and vomiting*, CINV) oder postoperativer Übelkeit und Erbrechen (*postoperative nausea and vomiting*, PONV) erfolgreich eingesetzt [2, 17, 18].

1.2 5-HT-Rezeptoren – Nomenklatur und Klassifizierung

Bereits im Jahre 1957 postulierten *GADDUM* und *PICARELLI* zwei unterschiedliche Serotonin-Rezeptoren. Sie beobachteten, dass ein Teil der serotonininduzierten Kontraktion des isolierten Meerschweinchenileums durch Morphin (M) geblockt und die restliche Antwort durch Dibenamin (*N,N*-Dibenzyl- β -chloroethylamin) (D) oder LSD verhindert werden kann. Sie vermuteten das Vorhandensein von neuronalen M-Rezeptoren (Blockade durch **M**orphin) und D-Rezeptoren auf der glatten Muskulatur (Blockade durch **D**ibenamin) [19, 20].

Diese Einteilung wurde bereits Anfang der 60er Jahre hinterfragt [21, 22], als sich zeigte, dass die charakteristischen Liganden auch nichtspezifische Effekte auf andere Neurotransmitter-Systeme verursachten. Im Jahr 1976 vermuteten *BENNETT* und *SNYDER* im Rattenhirncortex aufgrund von Radioligand-Bindungsstudien die Existenz weiterer Serotonin-Rezeptoren [23] und *PEROUTKA* und *SNYDER* bewiesen aufgrund ihrer Bindungsstudien die Existenz von zwei verschiedenen Rezeptoren im Rattenhirncortex [24]. In den folgenden Jahren wurden weitere Subtypen der Rezeptoren gefunden und im Jahre 1986 führten *BRADLEY et al.* aufgrund von Bindungsstudien und pharmakologischen Experimenten ein neues Klassifizierungsschema ein [25]. Molekularbiologische Aspekte, die Entdeckung weiterer Rezeptorsubtypen, neue Erkenntnisse über den Mechanismus der Signaltransduktion und die Aufdeckung der Aminosäuresequenzen und der Genlokalisierung veranlassten *HOYER et al.* im Jahre 2002 unter Einbindung des Vorschlags von *HUMPHREY et al.* [26] eine neue Klassifizierung einzuführen, die mit kleinen Abwandlungen und Ergänzungen auch heute noch gültig ist [27].

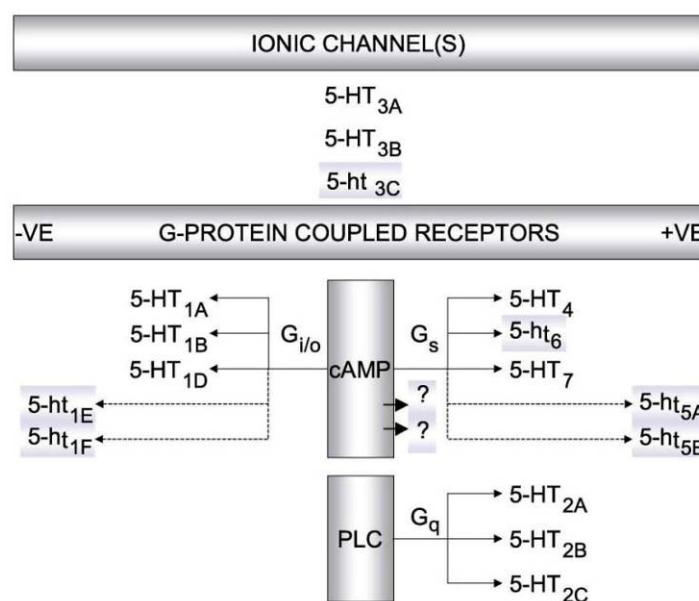


Abb. 1-5: Klassifizierungsschema von Serotoninrezeptoren nach *HOYER et al.* (2002) [27]
Phospholipase C (PLC), negativer (-VE) und positiver (+VE) Einfluss

Zum jetzigen Zeitpunkt werden die Subtypen der Serotonin-Rezeptoren nach ihrer molekularen Struktur, dem Profil der pharmakologischen Wirkung und den Prozessen der Signalweiterleitung durch *Second-messenger*-Systeme eingestuft. Als eigenständiger Rezeptor wird ein Rezeptor nur anerkannt, wenn Informationen zu allen drei Kriterien vorliegen und eine funktionelle Bedeutung in einem „nativen“ System nachgewiesen worden ist. Wenn keine funktionelle Bedeutung vorliegt, wird nach NC-IUPHAR die Verwendung von Kleinbuchstaben empfohlen [28].

	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}	5-HT _{1e}	5-HT _{1F}
Vorkommen	neuronal, vor allem ZNS	ZNS, periphere Nerven	vor allem ZNS	ZNS	vor allem ZNS
Effektor	G _{i/o} , cAMP↓	G _{i/o} , cAMP↓	G _{i/o} , cAMP↓	G _{i/o} , cAMP↓	G _{i/o} , cAMP↓
Gen	HTR1A	HTR1B	HTR1D	HTR1E	HTR1F
Chromosom	5q11.2-q13	6q13	1p36.3-p34.3	6q14-q15	3p12
Anzahl AS	422	390	377	365	366
	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}	5-HT _{3A}	5-HT _{3B}
Vorkommen	GIT, Lunge, glatte Gefäßmuskulatur	GIT, ZNS, kardiovaskulär	ZNS	ZNS, periphere Neurone	periphere Neurone, GIT
Effektor	G _{q/11} , IP ₃ /DAG↑	G _{q/11} , IP ₃ /DAG↑	G _{q/11} , IP ₃ /DAG↑	ligandengesteuerter Ionenkanal	
Gen	HTR2A	HTR2B	HTR2C	HTR3A	HTR3B
Chromosom	13q14-q21	2q36.3-q37.1	Xq24	11q23.1	11q23.1
Anzahl AS	471	481	458	(a) 510 (b) 478	441
	5-HT _{3C}	5-HT _{3D}	5-HT _{3E}	5-HT _{3c2}	5-HT _{3c4}
Vorkommen	?	?	?	?	?
Effektor	ligandengesteuerter Ionenkanal				
Gen	HTR3C	HTR3D	HTR3E	HT3c4	HT3c2
Chromosom	3q27-q28	3q27-q29	3q27-q30	3q27-q28	3q27-q28
Anzahl AS	447	279	471		
	5-HT ₄	5-HT _{5a}	5-HT _{5b}	5-HT ₆	5-HT ₇
Vorkommen	GIT, ZNS, Herz, Harnblase	ZNS	ZNS	ZNS	ZNS
Effektor	G _s , cAMP↑	G _{i/o} , cAMP↓	unbekannt	G _s , cAMP↑	G _s , cAMP↑
Gen	HTR4	HTR5A	HTR5B	HTR6	HTR7
Chromosom	5q31-q33	7q36.1	2q11-q13	1p36-p35	10q21-q24
Anzahl AS	387	357		440	479

Tab. 1-1: Klassifizierung von 5-HT-Rezeptoren (Anzahl AS beim Menschen)

Zum jetzigen Zeitpunkt werden je nach Autor bis zu 20 verschiedene 5-HT-Rezeptoren beschrieben, die in 7 Subtypen unterteilt sind (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆,

5-HT₇). Mit Ausnahme des 5-HT₃-Rezeptors gehören alle Serotonin-Rezeptoren zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR, *G-Protein-coupled receptors*). Der 5-HT₃-Rezeptor dagegen gehört zur Gruppe der Liganden-gesteuerten Ionenkanäle, die auch als ionotrope Rezeptoren bezeichnet werden [26-32]. Aufgrund ihrer Struktur gehören G-Protein-gekoppelte Rezeptoren der Superfamilie der heptahelikalen Transmembranproteine an. Sie bestehen aus Untereinheiten mit sieben (griechisch „hepta“) die Zellmembran durchspannenden (transmembranären) Helixstrukturen, die durch drei intrazelluläre und drei extrazelluläre Schleifen miteinander verbunden sind. G-Protein-gekoppelte Rezeptoren besitzen eine extrazelluläre Bindungsdomäne für einen Liganden. Die intrazelluläre Seite des Rezeptors ist mit Bindungsstellen für G-Proteine und andere Signalmoleküle ausgestattet. Aktivierte Rezeptoren interagieren mit den heterotrimeren (α -, β - und γ -Untereinheit) G-Proteinen (Guaninnukleotid-bindende Proteine), die für die Signalweiterleitung verantwortlich sind. G-Proteine werden in Abhängigkeit der α -Untereinheit in die Subfamilien G_s (Aktivierung der Adenylylcyclase \rightarrow cAMP \uparrow), G_{i/o} (Hemmung der Adenylylcyclase \rightarrow cAMP \downarrow) und G_{q/11} (Aktivierung der Phospholipase C \rightarrow Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP₃) \uparrow , 1,2-Diacylglycerol (DAG) \uparrow) unterteilt [33, 34].

1.3 5-HT₃-Rezeptorfamilie

Wie bereits erwähnt nimmt der 5-HT₃-Rezeptor innerhalb der Serotonin-Rezeptorfamilien eine Sonderstellung ein. Der 5-HT₃-Rezeptor gehört neben den Nicotin-, Glycin-, GABA_A- sowie GABA_C-Rezeptoren zur Gruppe der ionophoren Rezeptoren [35]. Er wurde erstmals im Jahre 1957 von *GADDUM* und *PICARELLI* als M-Rezeptor beschrieben [19]. Zuerst nahm man an, dass der 5-HT₃-Rezeptor nur auf peripheren Neuronen vorkommt [36]. Erst durch die Existenz selektiver Liganden konnte im Jahre 1987 *KILPATRICK* mit Hilfe von Radioligandenbindungsstudien den 5-HT₃-Rezeptor auch im Gehirn nachweisen [37].

1.3.1 Verteilung

In der Peripherie befinden sich 5-HT₃-Rezeptoren auf prä- und postganglionären Neuronen des peripheren Nervensystems bzw. auf sensorischen Neuronen und Neuronen des enterischen Systems. Im Gastrointestinaltrakt sind die Rezeptoren vornehmlich auf den enterochromaffinen Zellen und an den extrinsischen primär afferenten Neuronen mit Zellkörper im vagalen Ganglion nodosum lokalisiert, um Informationen über den Funktionszustand des Darmes oder Schmerzimpulse zum Gehirn weiterzuleiten [2].

Im Gehirn sind 5-HT₃-Rezeptoren im Cortex, Hippocampus, Nucleus accumbens, Amygdala, Substantia nigra und im ventrale tegmentalen Gebiet nachgewiesen worden.

Die höchste Dichte ist im Hirnstamm (Truncus cerebri) zu finden, insbesondere in allen Regionen die an der Auslösung des Brechreizes beteiligt sind, wie die Area postrema, der Nucleus tractus solitarii und die dorsalen Motorkerne des Vagus [30, 37, 38].

Die 5-HT₃-Rezeptorexpression im gesamten Vorderhirn (Prosencephalon) ist vergleichsweise gering. Dort sind die Rezeptoren vor allem im Hippocampus, in der Amygdala und in oberflächigen Cortexschichten lokalisiert [30]. Innerhalb verschiedener Spezies gibt es starke Verteilungsunterschiede. So findet man beim Menschen eine relativ hohe Rezeptordichte im Nucleus caudatus und im Putamen [39-41], wohingegen in den oberflächigen Cortexschichten relativ geringe Menge gefunden wurden [39-43]. Dieses Verteilungsmuster ist bei Nagetieren umgekehrt. Die meisten Spezies besitzen jedoch eine hohe Konzentration von 5-HT₃-Rezeptoren im Hippocampus [30, 41].

Weitere Lokalisationen sind Ganglion nodosum, Nervus vagus, Ganglion cervicale, Plexus submucosus und Tractus spinothalamicus. Im Hippocampus sind die Rezeptoren primär postsynaptisch, in der Amygdala vor allem auf präsynaptischen Endigungen nachgewiesen worden [2].

Außerdem befinden sich 5-HT₃-Rezeptoren auch auf Monocyten, T-Lymphocyten, dendritischen Zellen, Synovialflüssigkeit, Makrophagen und Chondrocyten [44-46].

Bislang sind Gene für fünf Untereinheiten des 5-HT₃-Rezeptors genauer beschrieben (A-E), deren mRNA unterschiedlich im Körper verteilt sind. So ist die mRNA für die Untereinheit 5-HT_{3A} in den meisten Gehirnarealen, bei inneren Organen und extraneuronalen Zellen wie Monocyten und T-Lymphocyten zu finden [44, 45]. Die Verteilung der mRNA der Untereinheit 5-HT_{3B} ist weniger stark ausgeprägt, aber man findet sie in zahlreichen Gehirnregionen und in der Niere [47]. Während auch die mRNA der 5-HT_{3C}-Untereinheit eine weite Verbreitung im Gehirn, in Dick- und Dünndarm, Magen, Lunge und in Muskeln aufweist, findet man die mRNA der Untereinheit 5-HT_{3D} nur in Niere, Dickdarm und Leber und die mRNA der Untereinheit 5-HT_{3E} nur im Dickdarm, Dünndarm und im Magen [48, 49].

1.3.2 Struktur und Bindung

Auf molekularer Ebene ist der 5-HT₃-Rezeptor ein Liganden-gesteuerter Ionenkanal [50], der strukturell stark mit anderen Rezeptoren der „Cys-loop“-Superfamilie verwandt ist [51, 52]. So ist der 5-HT₃-Rezeptor ein Pentamer bestehend aus fünf cyclisch um eine Pore angeordneten Untereinheiten (vgl. Abb. 1-6).

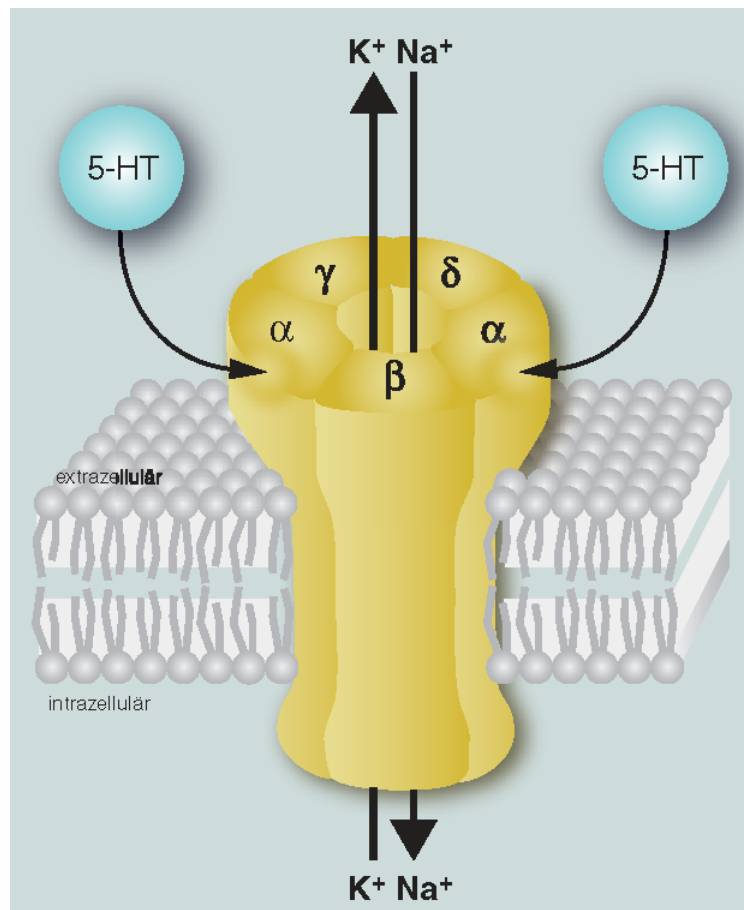


Abb. 1-6: Quartärstruktur des 5-HT₃-Rezeptors nach [53]

Desweiteren besitzen die Untereinheiten eine große extrazelluläre N-terminale Domäne. Diese bildet eine charakteristische Schleife durch eine Disulfid-Brücke, welche von zwei Cystein-Bausteinen mit einem Abstand von 15 Aminosäuren gebildet wird. Wahrscheinlich ist die Bindungsstelle für Liganden hier lokalisiert. Durch Modelling-Experimente mit Hilfe der Kristallstruktur des Acetylcholin-bindenden Proteins (AChBP) konnte THOMPSON *et al.* eine mögliche Bindungsstelle für Liganden postulieren [46, 54]. Dabei wird die Bindungsstelle von drei α-Helices der einen Untereinheit und drei β-Ketten einer zweiten Untereinheit gebildet (vgl. Abb. 1-7).

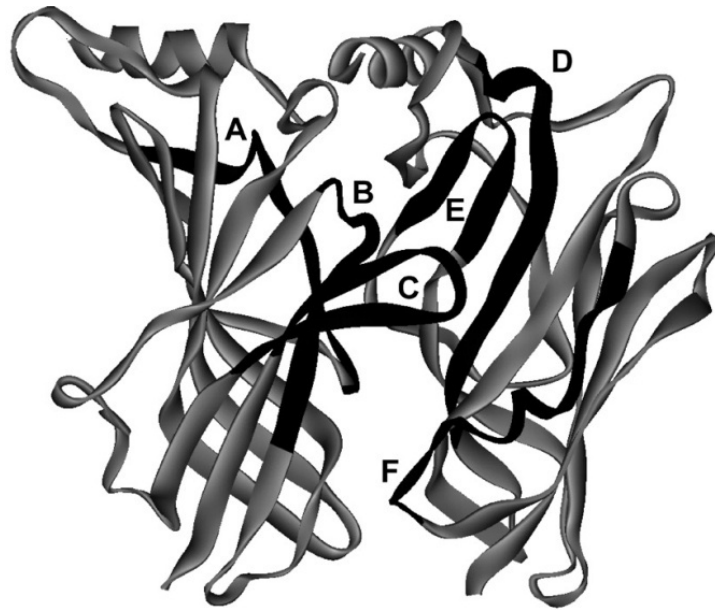


Abb. 1-7: Mögliche Liganden-Bindungsstelle des 5-HT₃-Rezeptors mit α -Helices einer Untereinheit (A-C) und den ergänzenden β -Ketten einer zweiten Untereinheit (D-F) [54]

Die transmembranäre Domäne jeder Untereinheit besteht aus vier hydrophoben α -Helices (TM1-TM4), wovon die Transmembrandomänen TM3 und TM4 über eine größere intrazelluläre Schleife verbunden sind (vgl. Abb. 1-8) [55, 56]. Diese Schleife besitzt Bindungsstellen für die Tyrosinkinase und die Proteinkinase A [2] und beeinflusst die Funktion des Kanalproteins [57].

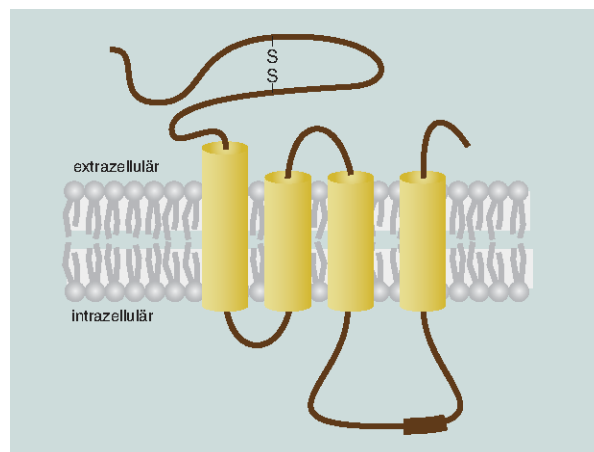
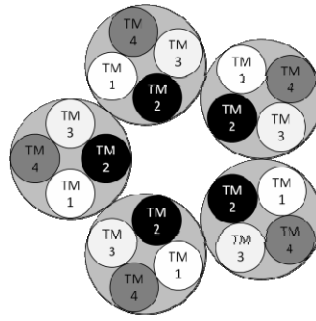


Abb. 1-8: Tertiärstruktur einer Untereinheit des 5-HT₃-Rezeptors nach [2, 58]

An der Bildung der Porenstruktur ist vor allem die Transmembrandomäne 2 (TM2) und sehr wahrscheinlich auch ein Teil der Transmembrandomäne 1 (TM1) beteiligt [2] (vgl. Abb. 1-9).

Abb. 1-9: Quartärstruktur eines 5-HT₃-Rezeptors (Aufsicht) [46]

Die α -Helix der Transmembrandomäne 2 bildet eine für Wasser zugängliche Pore und darunter einen hydrophoben Knick, der als Schleuse dient [59, 60]. Bei Ligandenbindung kommt es zu einer Umlagerung eines Prolins von *trans* nach *cis* in der Schleife zwischen TM2 und TM3 und damit zur Kanalöffnung [61] (vgl. Abb. 1-10).

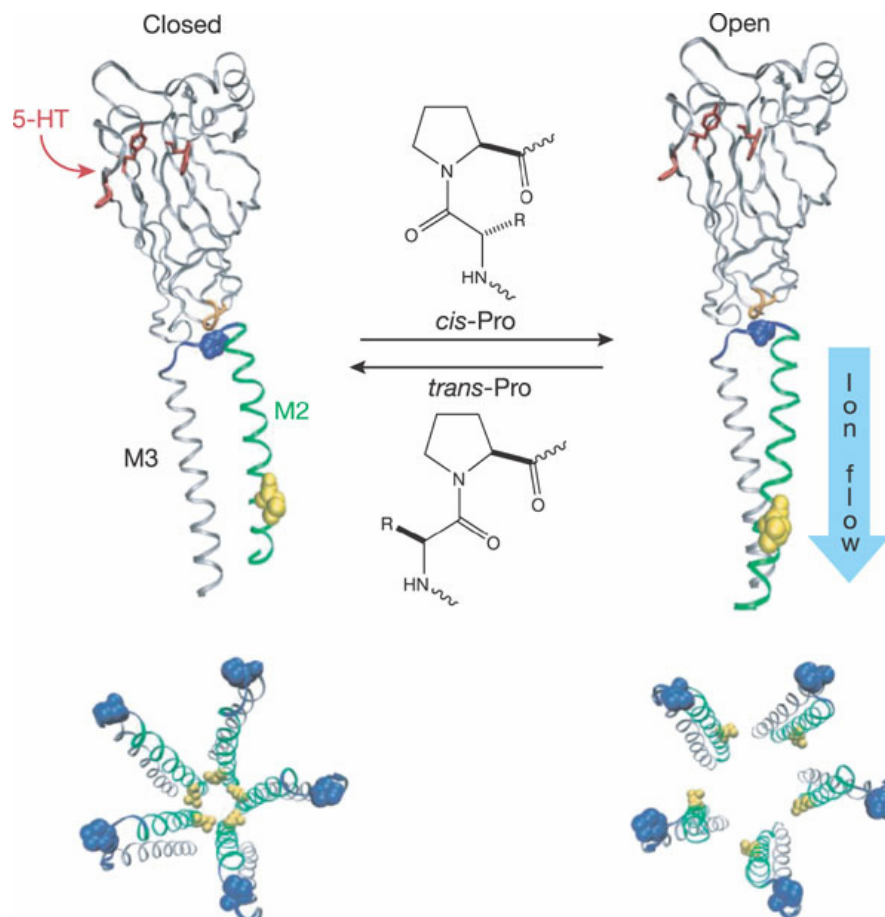


Abb. 1-10: Untereinheit der 5-HT₃-Rezeptors: Möglicher Mechanismus der Kanalöffnung nach [61]
 Das Pro 8* (blau) fungiert als Gelenk für die Bewegung der Transmembrandomäne M2 (grün), dabei wird der durch Leu 9' (gelb) geschlossene Kanal geöffnet.

Der genaue Mechanismus der molekularen Aktivierung ist aber bis dato noch nicht vollständig geklärt. Man weiß allerdings, dass für die Aktivierung *in vivo* zwei oder mehr Moleküle Serotonin nötig sind.

Die intrazelluläre Domäne wird von den Schleifen zwischen TM1 und TM2 bzw. TM3 und TM4 gebildet. Eine genaue Struktur ist noch nicht bekannt, aber besonders die große Schleife zwischen TM3 und TM4 scheint Einfluss auf die Ionenleitfähigkeit des Rezeptors zu haben [47, 62]. Der homopentamere Rezeptor 5-HT_{3A} besitzt nur geringe Leitfähigkeit. Zusammen mit der Untereinheit 5-HT_{3B}, die allein keinen Rezeptor bilden kann, wird die Leitfähigkeit des heteropentameren Rezeptors stark erhöht. Das könnte an drei Arginin-Molekülen in der Schleife zwischen TM3 und TM4 liegen, welche bei der 5-HT_{3A}-Untereinheit fehlen.

Derzeit kennt man fünf verschiedene Untereinheiten des 5-HT₃-Rezeptors (5-HT_{3A-E}), wovon zwei näher beschrieben sind. Im Jahre 1991 gelang *MARIQ et al.* die Klonierung der aus 487 Aminosäuren bestehenden 5-HT_{3A}-Untereinheit aus dem Neuronalgewebe der Maus (1995 aus Humangewebe) [56]. Die Sequenz ähnelt der anderer Ionenkanäle. Die klonierte 5-HT_{3A}-Untereinheit kann heterolog, z.B. in HEK 293-Zellen oder Xenopus-Oocyten, exprimiert werden. Aus dieser Untereinheit können funktionelle homopentamere Rezeptoren gebildet werden, wie sie wahrscheinlich im ZNS vorkommen. Diese weisen jedoch einige funktionelle Unterschiede zu nativen Rezeptoren auf. So war beispielsweise die Einzelkanal-Gesamt-Leitfähigkeit der homopentameren Rezeptoren im Sub-Picosiemens-Bereich, während bei nativen Rezeptoren eine Leitfähigkeit von 9-17 pS gemessen wurden [62-64]. Auch in der Leitfähigkeit gegenüber Ca²⁺-Ionen wurden Unterschiede festgestellt [63, 65, 66] und so vermutete *VAN HOOFT*, dass noch ein zusätzlicher Faktor oder eine weitere Untereinheit für die Funktion nötig ist [67].

Im Jahre 1999 gelang es *DAVIES et al.* [47] und *DUBIN et al.* [68] unabhängig voneinander, diese zweite Untereinheit (5-HT_{3B}) aus menschlichem Gewebe zu klonen und im Jahre 2000 wurde sie von *HANNA et al.* auch aus Neuronalgewebe der Maus gewonnen [69]. Allerdings sind die 5-HT_{3B}-Untereinheiten nicht in der Lage ein funktionelles homopentameres Kanalprotein zu bilden. Ein Grund dafür könnte sein, dass die Untereinheit 5-HT_{3B} eine veränderte TM2-Region besitzt [47]. In Koexpression mit der 5-HT_{3A}-Untereinheit bilden sich heteropentamere Kanalproteine (5-HT_{3AB}-Rezeptor), die sich zwar pharmakologisch nur wenig von homopentameren Rezeptoren unterscheiden [70], jedoch biophysikalisch starke Unterschiede aufweisen, wie erhöhte Einzelkanal-Gesamt-Leitfähigkeit oder die geringe Leitfähigkeit von Ca²⁺ [47]. Durch rasterkraftmikroskopische Untersuchungen (*Atomic force microscopy*) konnte *BARRERA et al.* [71] im Jahr 2005 eine Anordnung B-B-A-B-A im heteropentameren 5-HT_{3AB}-Rezeptor aufzeigen. Ob dies der nativen Anordnung entspricht ist immer noch

unklar, da bei diesen Experimenten die Primärstruktur der exprimierten Rezeptoren verändert wurde.

Aufgrund von Affinitätsunterschieden zu Liganden und Unterschieden in der Einzelkanalleitfähigkeit in verschiedenen Geweben und Zelllinien kam man zur Hypothese, dass es noch weitere Varianten geben muss. Dies wurde durch verschiedene Western Blot Experimente bestätigt [58, 62, 64].

Im Jahr 2003 konnten zwei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander die Existenz von Genen für mindestens drei weitere Untereinheiten nachweisen [48, 72]. Diese Untereinheiten haben viele Gemeinsamkeiten mit der 5-HT_{3A}- und 5-HT_{3B}-Untereinheit [55] wie vier Transmembrandomänen oder die große intrazelluläre Schleife [57]. Wie bereits erwähnt wird die Kanalpore von den Transmembrandomänen 2 (vgl. Abb. 1-9) der fünf Untereinheiten gebildet. Diese leicht polare Domäne wird von drei negativ geladenen Ringen umgeben und ist verantwortlich für den Ionenstrom. Bei den Transmembrandomänen 2 der Untereinheiten 5-HT_{3B}, 5-HT_{3C}, 5-HT_{3D} und 5-HT_{3E} fehlt diese polare Komponente [48]. Diese können zusammen mit der Untereinheit 5-HT_{3A} heteropentamere Rezeptoren bilden.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist aber noch nicht bewiesen, ob die Untereinheiten 5-HT_{3C-E} im nativen Organismus gebildet werden. Die Vielfalt der Kombinationsmöglichkeiten würde allerdings die Unterschiede in verschiedenen Geweben erklären [48].

Die funktionelle Vielfältigkeit des 5-HT₃-Rezeptors wird durch verschiedene Abwandlungen zusätzlich erhöht. So kennt man von der 5-HT_{3A}-Untereinheit zwei verschiedene Splice-Varianten [73]. Zusätzlich können die Rezeptoren an verschiedenen Stellen glykosyliert [44, 47, 74-76] oder phosphoryliert [56, 67, 77-79] werden, was die Vielfältigkeit weiter erhöht.

1.3.3 Signaltransduktion

Auf zellulärer Ebene erfolgt durch Aktivierung des 5-HT₃-Rezeptors eine Öffnung des Kanals und dadurch zum Natrium-Influx, was eine Depolarisation der Zelle zur Folge hat. Durch verstärkten Influx von Calcium-Ionen und durch dessen Freisetzung aus intrazellulären Speichern wird die Phospholipase A₂ aktiviert und durch Zunahme der NO-Bildung kommt es zu einem Anstieg von cGMP. Der Influx von Calcium konnte allerdings nur für homomere Rezeptoren gezeigt werden. Bei langer Applikation eines Agonisten wird der Rezeptor zunehmend unempfindlicher.

Im ZNS und auf peripheren Neuronen werden durch eine Aktivierung des 5-HT₃-Rezeptors zahlreiche Neurotransmitter wie Dopamin, Cholecystokin (CCK), GABA und Serotonin selbst bzw. Modulatoren wie Substanz P freigesetzt.

Im Gastrointestinaltrakt (GIT) werden durch Stimulation des 5-HT₃-Rezeptors schnelle exzitatorische Potentiale an den Neuronen des Plexus myentericus ausgelöst. Dadurch kommt es bei Nagern zur Kontraktion der glatten Darmmuskulatur und beim Menschen zu einem beschleunigten gastrointestinalen Transit. Außerdem konnte man Veränderungen in der Schmerzperzeption im GIT feststellen [2].

Daneben wurde noch eine Beteiligung an den Mechanismen der Sättigung [80] und eine Steigerung der stressbedingten Darmmotilität [81] beschrieben.

Der 5-HT₃-Rezeptor ist hauptsächlich Zielobjekt bei der Behandlung von Erbrechen. Erbrechen ist ein Schutzreflex des Körpers bei Aufnahme schädigender Substanzen. Die Übelkeit und das häufige Erbrechen ist eine der häufigsten Nebenwirkungen, die bei der Chemotherapie auftreten. Sie wird als massive psychische Belastung wahrgenommen und ist oft Grund für einen Abbruch der Therapie. Man unterscheidet zwischen drei Arten des Zytostatika-induzierten Erbrechens (CINV, *chemotherapy induced nausea and vomiting*). Bei Erbrechen innerhalb der ersten 24 Stunden spricht man von der akuten Form, nach 24 Stunden vom verzögert einsetzenden Erbrechen und vor wiederholten Chemotherapien von antizipatorischem Erbrechen.

Durch die zytotoxische Chemotherapie und als Folge einer Strahlenbehandlung wird vor allem im Darm Serotonin freigesetzt. Das Serotonin stimuliert die 5-HT₃-Rezeptoren auf peripheren Neuronen und es kommt zu einer Erregung des Nervus vagus. Desweiteren werden im ZNS die Rezeptoren in der Area postrema aktiviert. Diese ist wie das Rückenmark von Ependym-Zellen umgeben, welche keine *tight junctions* besitzen. So kann die Blut-Hirn-Schranke überwunden werden und chemische Stoffe können vom Blutkreislauf über die Ependymzellen in die Area postrema diffundieren, welche als Chemorezeptoren-Triggerzone fungiert und die Information an das Brechzentrum weiterleitet [82-84]. Der Antagonismus des 5-HT₃-Rezeptors ist eines der wirksamsten Prinzipien zur Unterdrückung des Erbrechens.

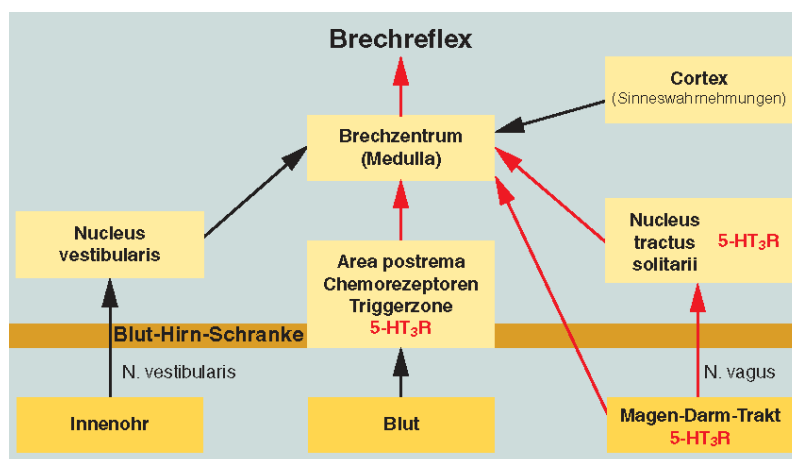


Abb. 1-11: An der Auslösung des Brechreflexes beteiligte Mechanismen [2]

1.4 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten

Ausgangspunkt für die Entwicklung von selektiven 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten waren die Ergebnisse der pharmakologischen Charakterisierung durch *GADDUM* und *PICARELLI* [20]. Bereits 1952 fand man für den Arzneistoff Procainamid neben lokalanästhetischen und antiarrhythmischen Wirkungen zusätzlich eine antiemetische Wirkung. Eine Weiterentwicklung führte schließlich 1961 zum Arzneistoff Metoclopramid, welcher die 5-HT₃-Rezeptoren blockiert und zusätzlich noch eine Blockade der Dopamin-D₂-Rezeptoren verursacht. Die Blockade der Dopamin-D₂-Rezeptoren führte häufig zu schweren extrapyramidalen motorischen Störungen. In den 1970er Jahren publizierten mehrere Arbeitsgruppen 5-HT₃-antagonistische Effekte für Cocain und andere Lokalanästhetika. Die Strukturmerkmale von Cocain, Procainamid und Metoclopramid führten Anfang der 1980er Jahre zu dem von *FOZARD* entwickelten ersten selektiven 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten: MDL 72222 (vgl. Abb. 1-12).

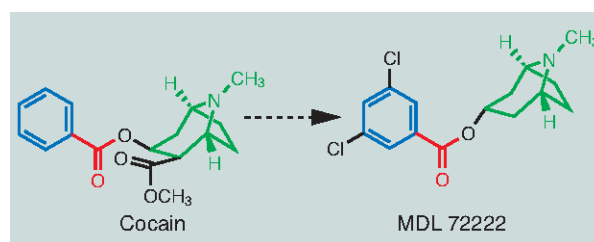


Abb. 1-12: Struktur von Cocain und dem ersten 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten: MDL 72222 [13]

Nun starteten in vielen Labors Programme zur Synthese selektiver 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten. In den folgenden Jahren wurden rasch neue Antagonisten gefunden. So wurde im Jahre 1985 von *RICHARDSON et al.* ICS 205-930 (später Tropisetron, Sandoz, Basel) und im Jahre 1987 von *BUTLER et al.* GR 38032F (später Ondansetron, Glaxo, Ware) entwickelt. Diese beiden Substanzen wurden im Jahre 1987 zur klinischen Prüfung Phase II angemeldet mit dem Ziel der Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung von Migräne, Erbrechen und Magen-Darm-Störungen. Der erste 5-HT₃-Rezeptorblocker, der im Jahre 1991 in Deutschland zugelassen wurde, war GR 38032F als Ondansetron [2].

Setrone werden bei oraler Gabe rasch vom Körper resorbiert, ihr Verteilungsvolumen ist sehr hoch, sie werden schnell im Gewebe angereichert, und die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke stellt kein Problem dar.

Die Setrone werden über das Cytochrom-P450-System metabolisiert. Hauptsächlich wird der aromatische Ring hydroxyliert und anschließend erfolgt eine Phase II-Konjugation (Sulfatierung, Glucuronidierung). Daneben finden noch N-Oxidationen und N-Desalkylierungen statt.

Die Entwicklung der meisten Setrone geht auf einen Strukturvergleich mit Serotonin (Agonist) und Cocain (Antagonist) zurück. Das Bauprinzip der Setrone lässt sich auf drei Strukturelemente zurückführen (vgl. Abb. 1-13):

Aromat – Linker(Carbonyl) – Basische Seitenkette

Als Aromat dient ein in 3-Position substituiertes Indol-Grundgerüst, welches bei Granisetron und Indisetron durch ein Indazol-Ringsystem und bei Palonosetron und Azasetron durch ein substituiertes Benzen-Strukturelement ersetzt ist.

Als Linker können Amid-, Ester- und Keton-Strukturelemente oder Heterocyclen dienen, die als Wasserstoffbrücken-Akzeptoren fungieren.

Als basische Seitenketten werden entweder Azacyclen oder Imidazole verwendet. Entscheidend dabei ist die Zugänglichkeit des basischen Zentrums.

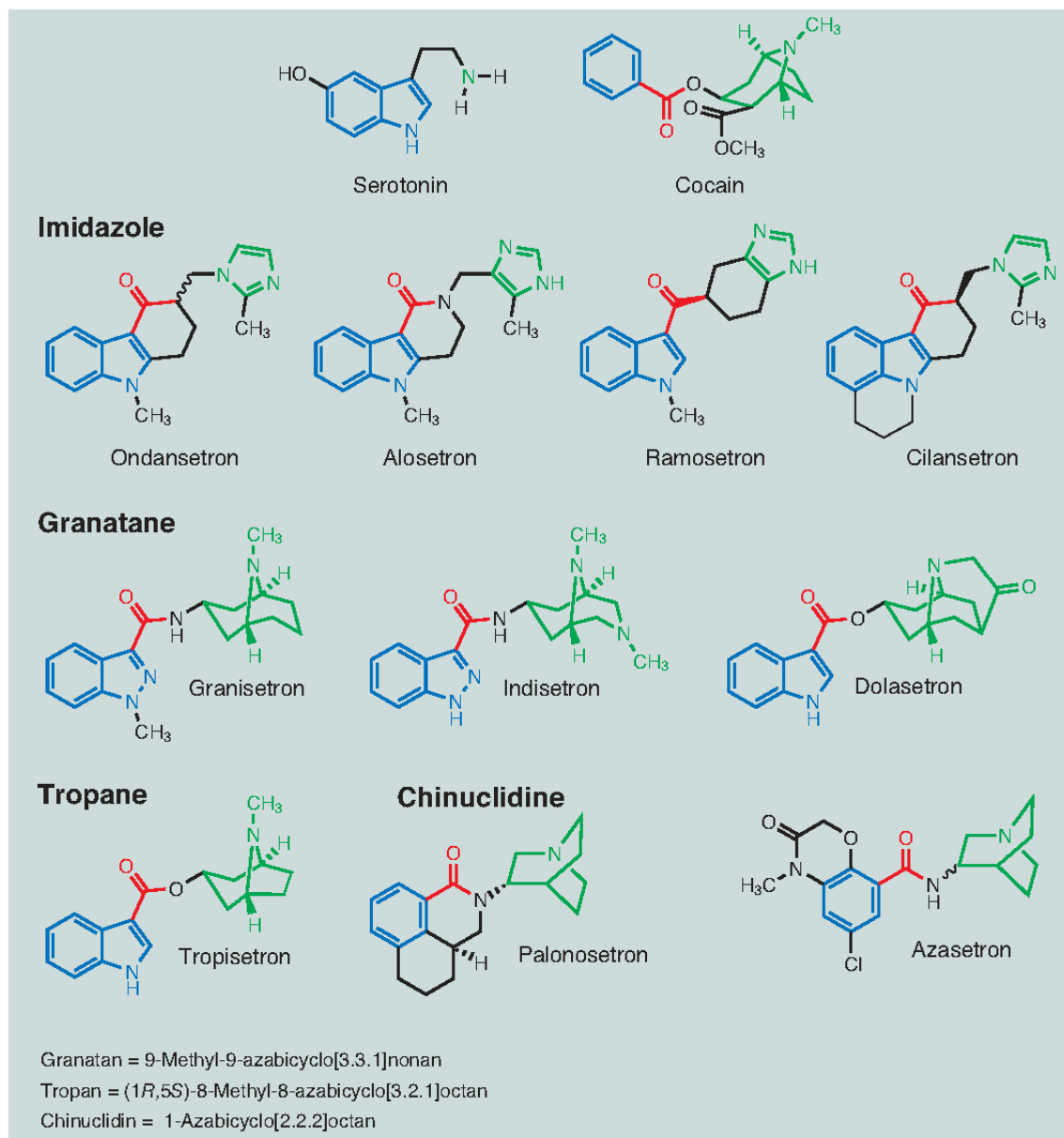


Abb. 1-13: Strukturformeln aller international zugelassenen Setrone [13]

In Deutschland sind zurzeit fünf Setrone auf dem Markt. Diese unterscheiden sich wenig in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften, nur Palonosetron besitzt höhere Affinität und deutlich verlängerte Halbwertszeiten (vgl. Tab. 1-2).

Setron	Jahr der Markteinführung in Deutschland	pK_i	$t_{1/2}$ beim gesunden Patienten [h]	$t_{1/2}$ beim Krebspatienten [h]	FAM in Deutschland	FAM international
Ondansetron	1991	8,07	3,5-5,5	4,0	Zofran®	in 29 Ländern; u.a. USA, GB, CH, A, F, BR
Tropisetron	1994	8,81	5,7	8,0	Navoban®	in 24 Ländern; u.a. USA, GB, CH, A, F
Granisetron	1995	8,42	4,9-7,6	9,0-11,0	Kevatril®	in 25 Ländern; u.a. JP, B, CH, A, F
Dolasetron	1997	7,60	6,9-7,3	7,5	Anemet®	in 12 Ländern; u.a. USA, GB, CH, A, F
Palonosetron	2005	10,45	24,0-64,2	128,0	Aloxi®	USA, S, GB, A, PL, CH, I

Tab. 1-2: Pharmakodynamische und pharmakokinetische Parameter der in Deutschland zugelassenen Setrone

Neben den Setronen ist auch eine neue Strukturklasse im Fokus der Forschung, deren Vertreter auf dem Arylpiperazin Quipazin basieren. Davon befinden sich Lerisetron und KB-6806 zurzeit in Phase III bzw. Phase II der klinischen Prüfung.

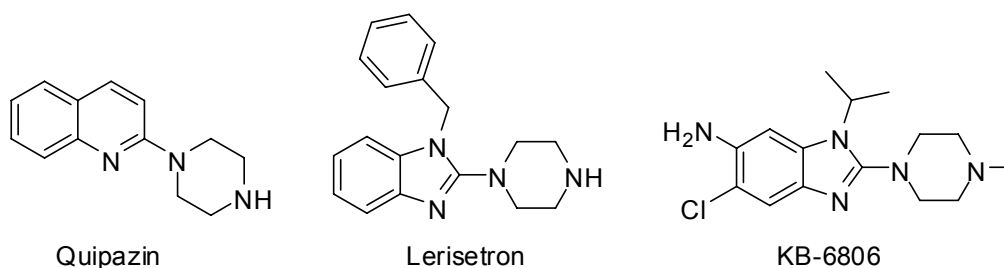


Abb. 1-14: Neue Klasse von 5-HT₃-Antagonisten abgeleitet von Quipazin

Die Hauptanwendung heutzutage ist die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Zytostatikagabe (CINV, *chemotherapy induced nausea and vomiting*) und in der postoperativen Phase (PONV, *postoperative nausea and vomiting*). Aber schon im Jahre 1986 erkannte *RICHARDSON et al.* bei der klinischen Prüfung auf Indikationen wie Erbrechen, Motilitätsstörungen des Magen-Darm-Traktes, Angststörungen, Schizophrenie und Migräne, dass die Substanz ICS 205-930 (Tropisetron) in niedrigen Dosen Schmerz inhibieren kann [2].

Erbrechen infolge einer Morphingabe oder im Rahmen einer Reisekrankheit wird durch 5-HT₃-Rezeptoren nicht beeinflusst, während starkes Schwangerschaftserbrechen unterdrückt werden kann [2].

Recht häufig auftretende funktionelle Darmerkrankungen sind Reizdarmsyndrom und funktionelle Dyspepsie. Eine Blockade der 5-HT₃-Rezeptoren im GIT hemmt die viszerale sensorischen Afferenzen, dadurch kommt es zu einer Resorption von Flüssigkeiten und Elektrolyten [85], zu einer längeren Verweildauer im Darm durch Unterdrückung der Peristaltik [86] und die Blockade der 5-HT₃-Rezeptoren vermindert Schmerzsymptome bei Patienten mit Reizdarmsyndrom (RDS, IBS *irritable bowel syndrome*) [87-89]. In den USA ist mit *Alosetron* ein selektiver 5-HT₃-Antagonist zur Behandlung von Diarrhoe-dominanten Reizdarmpatienten auf dem Markt. Wegen Komplikationen wie schwerer Obstipation wurde die Zulassung im Jahr 2000 von der FDA ausgesetzt, aber im Jahre 2002 wieder erneut erteilt für Patienten mit günstigem Nutzen-Risiko-Profil und Patienten, die auf konventionelle Behandlung nicht ansprechen [90].

ESCHALIER et al. erkannte in seinen Versuchen zu Entzündungsreaktionen, dass 5-HT₃-Rezeptoren an der Nozizeption beteiligt sind [91]. Durch die Gabe von 5-HT₃-Antagonisten können sowohl durch Serotoningabe verursachte Schmerzen als auch chemisch induzierte Schmerzen, aber nicht durch mechanischen Druck verursachte Schmerzen pharmakologisch beeinflusst werden. Man nimmt an, dass Serotonin im Gehirn verschiedene Peptide wie Substanz P oder Neurokinin A freisetzt. Diese wirken als Mediatoren an Makrophagen und führen zur Freisetzung von Zytokinen und Prostaglandin E₂ [92]. Hoffnungen, dass 5-HT₃-Antagonisten gegen Migräne eingesetzt werden können [93], haben sich bis jetzt nicht erfüllt.

Auch über die Wirkung einer lokalen Gabe von 5-HT₃-Antagonisten bei Entzündungen wurde berichtet [94]. Nach systemischer Gabe konnten unter anderem folgende Indikationen gefunden werden [95]: Pruritus [96], chronisch neuropathischer Schmerz, chronisches Erschöpfungssyndrom, chronischer Herzschmerz hervorgerufen durch ischämische Herzerkrankung, und Bulimie [97, 98].

Gewisse Hoffnungen bestanden auch in der Psychiatrie. Zahlreiche Untersuchungen in den 1990er Jahren zeigten viele mögliche Einsatzgebiete von Antagonisten am 5-HT₃-Rezeptor auf. Sie scheinen bei der Behandlung von Entzugserscheinungen hilfreich zu sein [99-101]. Sie vermindern beispielsweise den Drang Alkohol zu konsumieren [102, 103]. Einige Untersuchungen zeigen, dass 5-HT₃-Antagonisten zur Behandlung von Angstzuständen beitragen können [101, 104], andere Untersuchungen zeigen eine Förderung der Gedächtnisleistung [105, 106]. Schließlich sollen sie auch Einfluss auf das Lernvermögen haben [107, 108] und könnten bei Alzheimer angewendet werden.

1.5 5-HT₃-Rezeptor-Agonisten

Während relativ viel über die Wirkung von Antagonisten bekannt ist, gibt es nur wenige Informationen zu 5-HT₃-Agonisten und ihrer therapeutische Anwendung [109].

Für die meisten pharmakologischen Versuche werden als Agonisten Serotonin (5-HT) oder 2-Methyl-5-hydroxytryptamin verwendet. 5-HT bindet mit mäßiger Affinität an den 5-HT₃-Rezeptor (K_i = ca. 750 nM) und ist nicht selektiv, dagegen bindet 2-Methyl-5-HT zwar etwas schlechter (K_i = 1350 nM) hat jedoch eine höhere Selektivität [110]. Daneben hat noch das quartäre Ammoniumsalz von Serotonin, 5-HTQ, eine sehr hohe Affinität zum 5-HT₃-Rezeptor, es kann aber die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden und ist daher für Untersuchungen weniger geeignet [111].

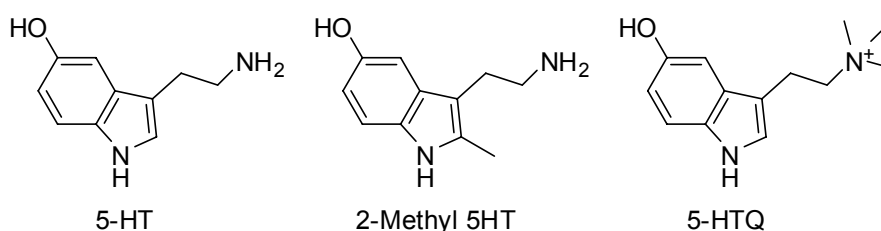


Abb. 1-15: 5-HT₃-Agonisten → Strukturgruppe: Tryptamine

Weitere strukturelle Gruppen die an 5-HT₃-Rezeptoren binden, sind 1-Arylpiperazine und 1-Arylbiquanidine [112], wovon die Arylpiperazine meist auch eine hohe Affinität gegenüber anderen 5-HT-Rezeptoren besitzen [29].

Das erste Arylpiperazin, für das eine Bindung am 5-HT₃-Rezeptor gefunden wurde, war Quipazin [113]. Allerdings agierte Quipazin in einigen Assays als Agonist [114] und in anderen als Antagonist [115-117]. *RAULT et al.* konnten eine Reihe weiterer Arylpiperazine wie S 21007 oder MR 18445 darstellen, indem sie ihre aktivste Verbindung CGS-12066, strukturell abwandelten [109]. Für weitere Beispiele hat *DUKAT et al.* eine Struktur-Aktivitäts-Untersuchung veröffentlicht [112].

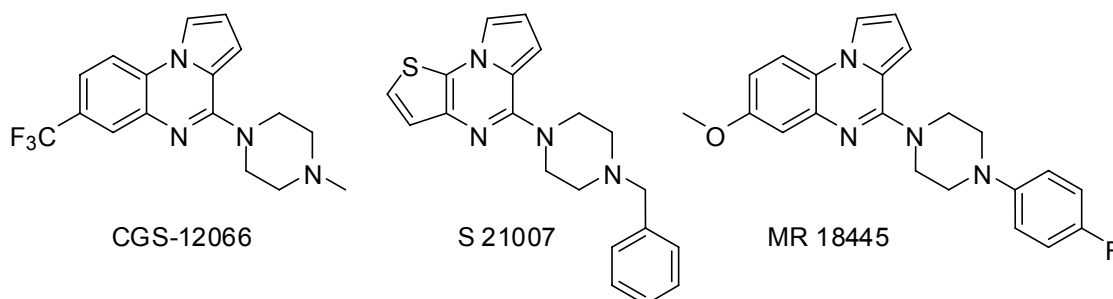


Abb. 1-16: 5-HT₃-Agonisten → Strukturgruppe: Arylpiperazine

Das 1-Phenylbiquanidin (1-PBG), einer der ersten Agonisten für den 5-HT₃-Rezeptor, wurde mittlerweile von seiner *meta*-chlorierten Verbindung (*m*CPBG; K_i = ca. 15-

75 nM) aufgrund erhöhter Affinität abgelöst. Weitere Agonisten aus dieser Gruppe sind *N*-(2-Naphtyl)biguanidin (2-NBG; $K_i = 12\text{-}25\text{ nM}$) [109] und *N*-(3-Chlorophenyl)-guanidine (MD-354; $K_i = 35\text{ nM}$) [111]. Weitere Beispiele findet man in den Artikeln von *DUKAT et al.* [111, 112]

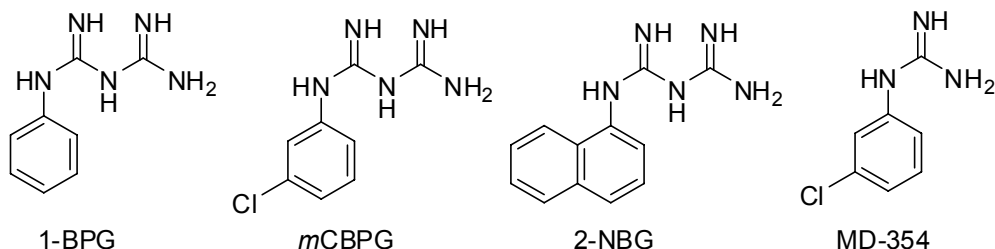


Abb. 1-17: 5-HT₃-Agonisten → Strukturgruppe: (Bi-)Guanidine

Neben diesen drei Hauptgruppen von Agonisten sind in der Literatur noch vereinzelt andere Agonisten zu finden, die meist zufällig entdeckt wurden.

NAGEL et al. konnte ein Thiazol-Derivat als Agonist charakterisieren (vgl. Abb. 1-18, **A**) [118], *BERMUDEZ et al.* gewann eine agonistische Verbindung mit Verwandtschaft zu Harnstoff-Derivaten (vgl. Abb. 1-18, **B**) [119], *BACHY et al.* konnte bei seinen Untersuchungen für Sanofi ein Piperidin-Derivat entdecken, SR 57227A (vgl. Abb. 1-18, **C**) [120], und *EVANS et al.* fand eine Reihe von Indolylglyoxylamid-Derivaten mit agonistischer Wirkung (vgl. Abb. 1-18, **D**) [121].

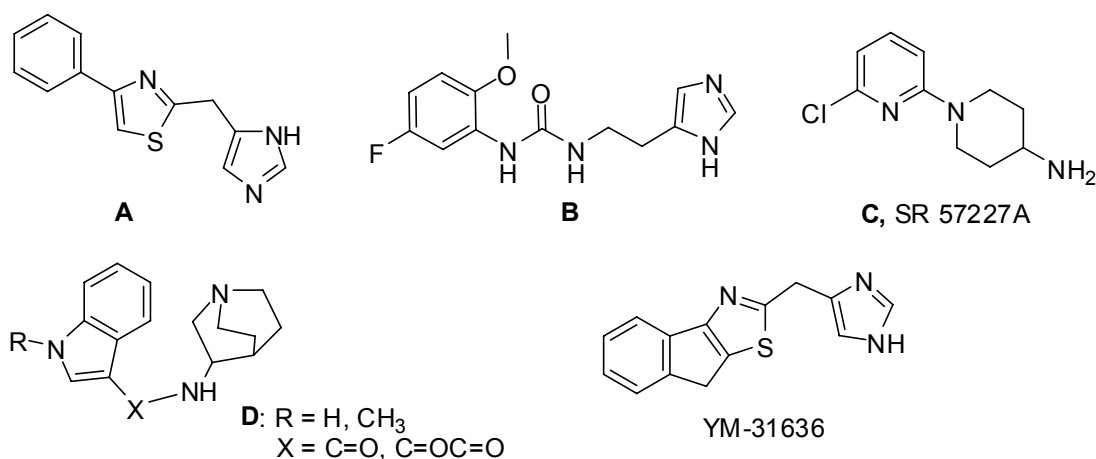


Abb. 1-18: 5-HT₃-Agonisten aus verschiedenen Substanzklassen

Im Jahr 2000 entwickelte *ITO et al.* eine neue Klasse von 5-HT₃-Agonisten. Die Verbindung YM-31636 (vgl. Abb. 1-18) zeigte in Radioligand-Bindungsstudien eine sehr hohe Affinität ($K_i = \text{ca. } 0,2\text{ nM}$) und eine sehr hohe Selektivität. Die agonistische Aktivität konnte auch im Kontraktionstest des Meerschweinchenileums bestätigt werden ($\text{EC}_{50} = 0,12\text{ }\mu\text{M}$) [122].

Doch welchen Nutzen haben Agonisten?

Zunächst einmal dienen Agonisten als „pharmakologische Werkzeuge“. Mit der Synthese hochaffiner und hochselektiver Agonisten stehen dem Forscher Leitstrukturen für *Molecular Modelling* zur Verfügung. Dadurch können neue Erkenntnisse zur Struktur und Funktion des 5-HT₃-Rezeptors gewonnen werden.

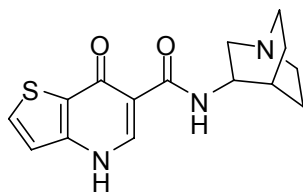
Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind keine 5-HT₃-Rezeptoragonisten für den therapeutischen Einsatz zugelassen. Zahlreiche Untersuchungen weisen aber auf verschiedene Anwendungen hin.

Ein mögliches diagnostisches Anwendungsgebiet ist die Positronen-Emission-Tomographie (PET). Hier werden Positronen-emittierende Liganden benötigt, die eine hohe Affinität zum 5-HT₃-Rezeptor haben und keine Bindung zu anderen Rezeptoren eingehen [123]. Als getesteten Agonisten wurden beispielsweise [¹⁸F]MR18445 [123] oder [¹¹C]S21007 [124] (vgl. Abb. 1-16) verwendet. Leider stellte sich heraus, dass diese, ähnlich vielen Antagonisten, auch nichtspezifische Bindungen mit anderen Rezeptoren eingehen [124]. Da volle Agonisten auch den Rezeptor desensibilisieren können, liegt der Fokus der Forschung auf partiellen Agonisten. Für den Einsatz in der PET werden hochselektive und hochaffine Substanzen benötigt.

RAULT et al. konnten anhand eines Licht/Dunkel-Tests an Mäusen nachweisen, dass ihre Verbindung S21007 in niedrigen Dosen ein angstlösendes Vermögen besitzt [109]. Allerdings wurde bei einer anderen Untersuchung nachgewiesen, dass 5-HT₃-Agonisten bei nur geringer Angst zusätzlich Angstzustände auslösen können [125].

Eine weitere mögliche Anwendung ist die Gabe bei Depressionen. Bei einem „*Forced Swimming*“-Test an Ratten konnte eine signifikante Erhöhung der Aktivitätsrate gefunden werden [126].

5-HT₃-Antagonisten können bei gesunden Menschen zu Obstipation führen. *YAMADA et al.* postulierte, dass partielle Agonisten auch bei Reizdarmsyndrom mit Diarrhoe eingesetzt werden können ohne die unerwünschte Nebenwirkung der Obstipation zu haben [127]. Andererseits hat die Firma *Dynogen* (Waltham, USA) derzeit den partiellen Agonisten *Pumosetrag* (DDP733) in der klinischen Prüfung zur Behandlung des Obstipations-dominanten Reizdarmsyndroms [128].



Pumosetrag, DDP733

Abb. 1-19: Strukturformel von Pumosetrag

Auch bei normaler Obstipation scheinen 5-HT₃-Agonisten hilfreiche Substanzen zu sein. Nachteil der heute vornehmlich verwendeten Laxantien ist der hohe Flüssigkeits- und Elektrolytverlust. Durch Aktivierung von 5-HT₃-Rezeptoren wird die Darmtätigkeit angeregt. Dies wurde unter anderem vom selektiven partiellen Agonisten YM-31636 (vgl. Abb. 1-18) berichtet [122, 129, 130].

Als weitere Anwendung wird die Unterdrückung von Schmerz beschrieben. Dies konnte in verschiedenen Tiermodellen festgestellt werden [131, 132].

Zuletzt lässt sich noch feststellen, dass alle genannten Indikationen auch bei Antagonisten aufgeführt werden. Die meisten hier aufgeführten Beispiele beziehen sich auf Partialagonisten. Es ist schwer, die Wirkungen voneinander abzugrenzen und festzustellen, ob die Wirkung von der agonistischen Aktivität oder der antagonistischen Aktivität von Partialagonisten herrührt.

1.6 Problemstellung und Zielsetzung

Die Vielfältigkeit an Strukturen, die 5-HT₃-antagonistische Wirkung zeigen ist enorm. Die Menge an Agonisten hingegen ist sehr limitiert.

Für die Aufklärung der Struktur und der genauen Funktionsweise des 5-HT₃-Rezeptors sind sowohl selektive Antagonisten wie Agonisten notwendig.

In einer vorangegangenen Arbeit konnte für das Piperidin-Analogon von Ondansetron ein partieller Agonismus festgestellt werden.

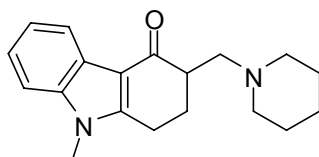


Abb. 1-20: Leitstruktur zur Synthese neuer 5-HT₃-Liganden

Ausgehend von diesem Molekül sollte zunächst der Piperidinring durch offenkettige Amine ersetzt werden.

Anschließend sollte der Einfluss der Ringgröße und die Einführung von Heteroatomen in den Piperidinring untersucht werden.

Desweiteren war die Einführung von Substituenten an den Piperidinring von Interesse. Um Informationen über den Einfluss der Chiralität zu erlangen, sollten schließlich enantiomerenreine Alkylpyrrolidin- und Alkylpiperidin-Derivate synthetisiert werden. Dazu sollten verschiedene Möglichkeiten der Racemattrennung auf Tauglichkeit getestet werden und verschiedene enantiomerenreine Alkylpyrrolidine und Alkylpiperidine dargestellt werden.

Zusätzlich sollte noch der Einfluss des starren Grundgerüsts durch Abwandlungen der Tetrahydrocarbazolon-Struktur auf die Wirkung untersucht werden.

Die in der vorliegenden Arbeit synthetisierten neuen Liganden wurden durch organopharmakologische Untersuchungen am 5-HT₃-Rezeptor des Meerschweinchens charakterisiert.

Ziel war es daraus neue Erkenntnisse zu Struktur-Wirkungsbeziehung zu erlangen und partielle Agonisten als „pharmakologische Werkzeuge“ zu gewinnen.

2 Chemische Synthese und Analytik

2.1 Darstellung der Tetrahydrocarbazolon- und Indolbausteine

2.1.1 Darstellung des Tetrahydrocarbazolonbausteins

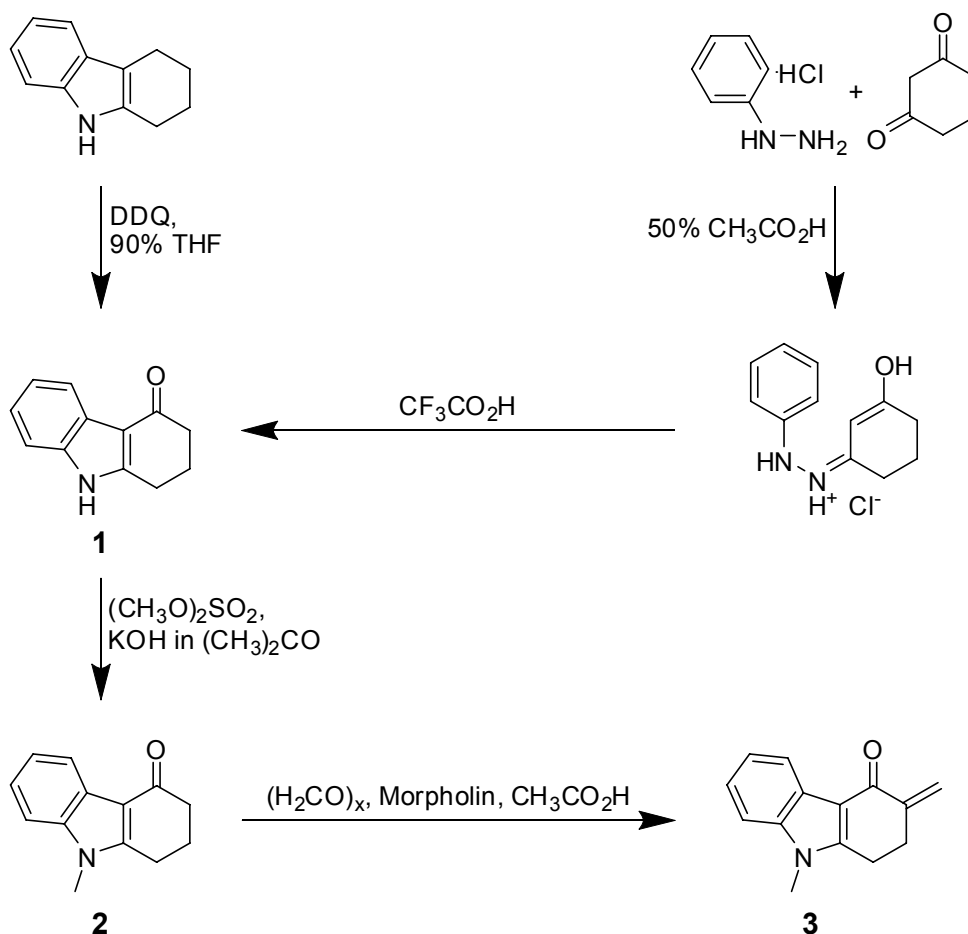


Abb. 2-1: Syntheserouten zum Tetrahydrocarbazolonbaustein **3**

Der Tetrahydrocarbazolonbaustein **1** ist auf verschiedenen Wegen darstellbar.

Zum einen kann er durch eine zweistufige Indolsynthese nach *FISCHER* synthetisiert werden. Dabei wird zunächst aus äquimolaren Mengen Phenylhydrazinhydrochlorid und 1,3-Cyclohexandion das Monophenylhydrazon gebildet [133]. Anschließend erfolgt in saurem Milieu unter Eliminierung von Ammoniak der Ringschluss. Da der Ringschluss mit Hilfe von Schwefelsäure [134-136] zu einer teerartigen Masse führte, deren Aufarbeitung sich als langwierig herausstellte [136], wurde eine mildere Methode mit Trifluoressigsäure verwendet [137].

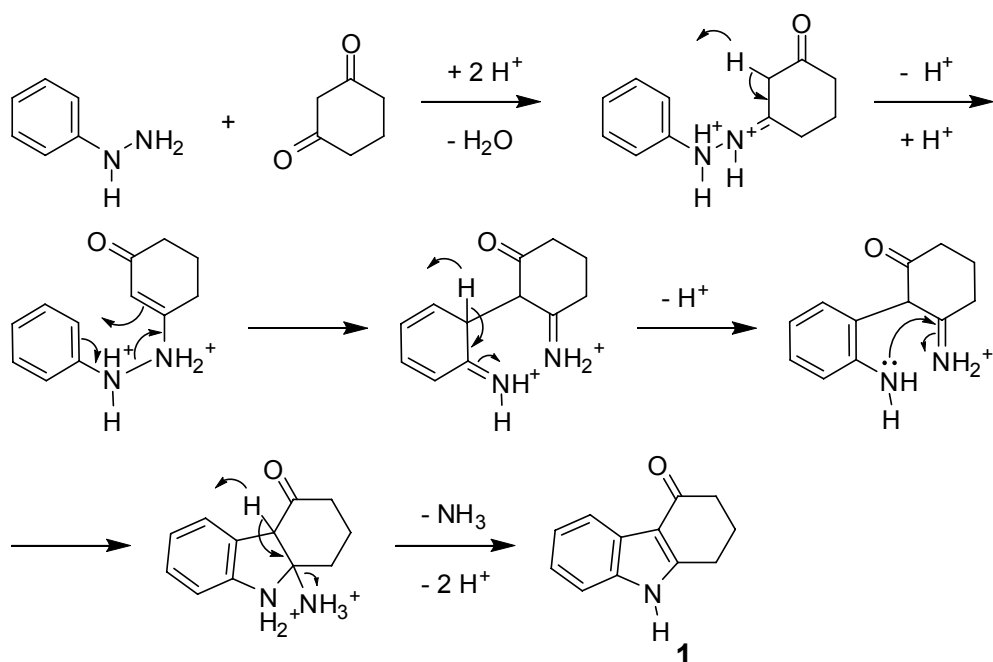


Abb. 2-2: Mechanismus der Fischer-Indol-Synthese nach [138, 139]

Eine weitere Möglichkeit ist eine direkte Oxidation von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol mit DDQ (2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon) [140-142].

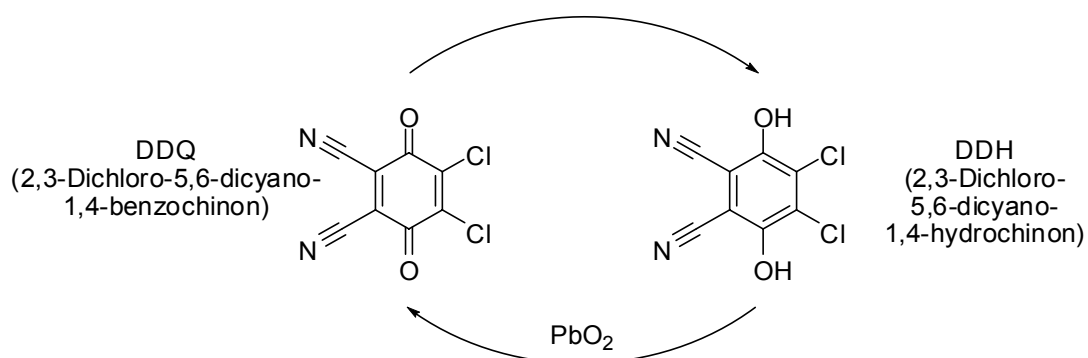


Abb. 2-3: Oxidations-Reduktionsreaktion von DDQ

Dabei verfärbt sich die Lösung von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol in THF bei Zugabe einer DDQ-Lösung in THF zunächst in ein tiefes Blau. Nach wenigen Minuten schlägt die Farbe in ein helles Gelb um. Die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes war gegenüber der ersten Möglichkeit um einiges einfacher.

Die selektive Oxidation kann man sich als vier aufeinanderfolgende Reaktionen vorstellen. Nach Bildung eines Charge-Transfer-Komplexes erfolgt zunächst eine Dehydrierung, dann eine Anlagerung von Wasser, eine weitere Dehydrierung und abschließend eine Isomerisierung [142].

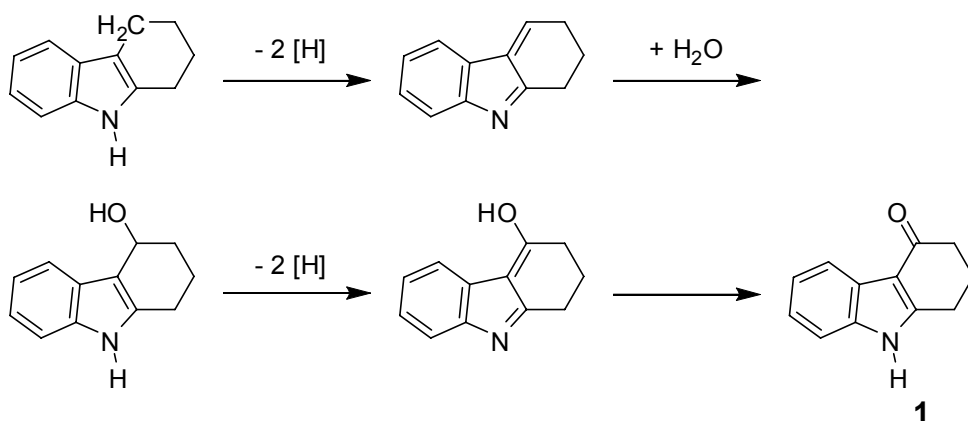


Abb. 2-4: Mechanismus der selektiven Oxidation durch DDQ nach [142]

Eine anschließende Umsetzung mit Dimethylsulfat in Gegenwart von Kaliumhydroxid [135] oder Iodmethan in Gegenwart von Natriumhydrid [143] liefert das *N*-Methylderivat **2** in hoher Ausbeute.

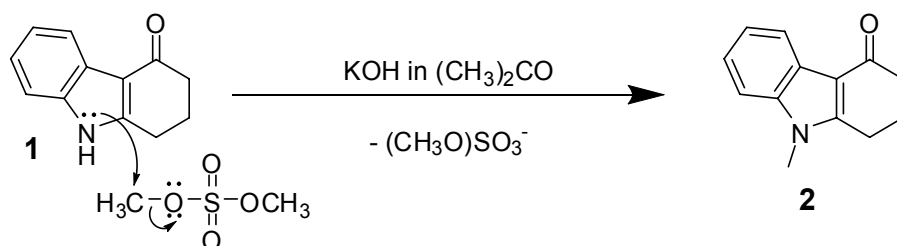
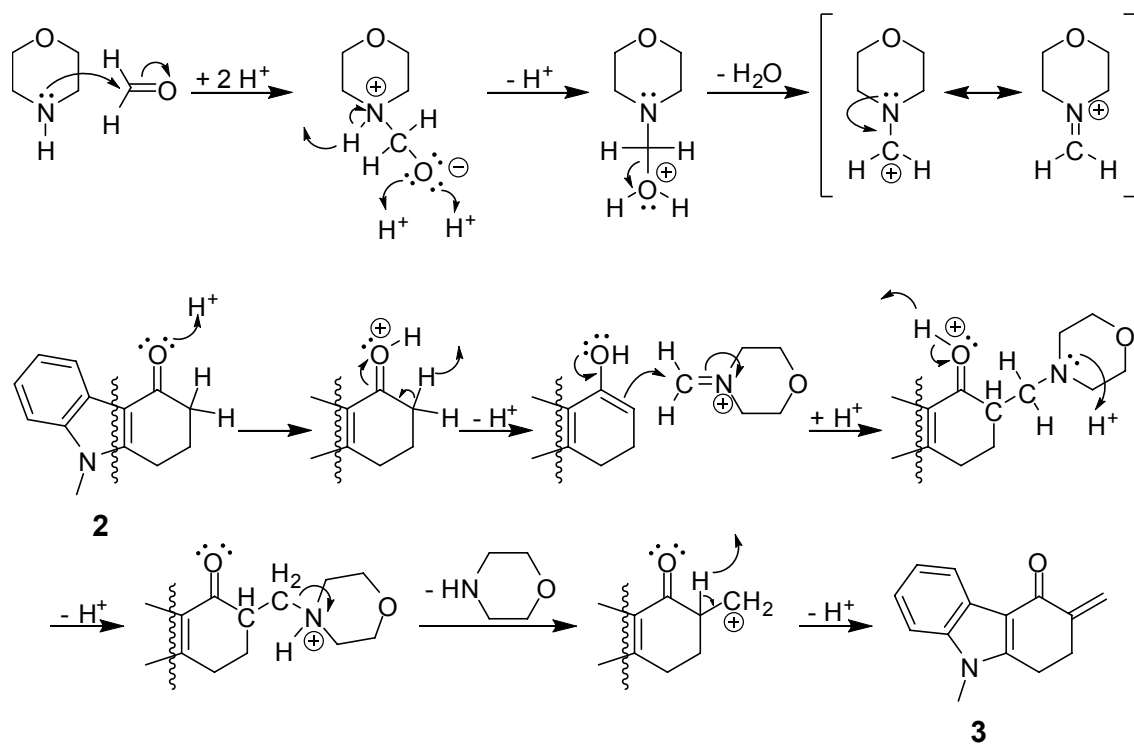


Abb. 2-5: Methylierung mit Dimethylsulfat

Für die Substitution der Position 3 mit einer Methylengruppe findet man in der Literatur verschiedene Möglichkeiten. Neben einer Darstellung via *MANNICH*-Reaktion [144, 145] und anschließender Quarternisierung des Amins und Eliminierung nach *HOFFMANN* wurde auch eine einstufige Synthese mittels Aldolkondensation [136] beschrieben. Da diese Reaktionen jedoch nicht zu einem zufriedenstellenden Ergebnis führten, wurde auf eine *MANNICH*-ähnlichen Reaktion zurückgegriffen. Dabei reagiert das *N*-Methylderivat **2** mit Paraformaldehyd oder einer Formaldehydlösung in Anwesenheit von Morpholin zur gewünschten Verbindung **3** in hohen Ausbeuten [146].

Abb. 2-6: Bildung des Tetrahydrocarbazolonderivats **3**

2.1.2 Darstellung der Indolbausteine

Ausgehend von der Verbindung **48** sollte eine höhere Konformationsfreiheit in das Molekül gebracht werden, um die Auswirkungen auf 5-HT₃-Agonismus zu untersuchen. Formal entspricht dies einer Öffnung des C-Rings des Tetrahydrocarbazolons, so dass 3-Acylindole entstehen. Sowohl in 2-Position unsubstituierte als auch 2-methylierte Analoga wurden dargestellt.

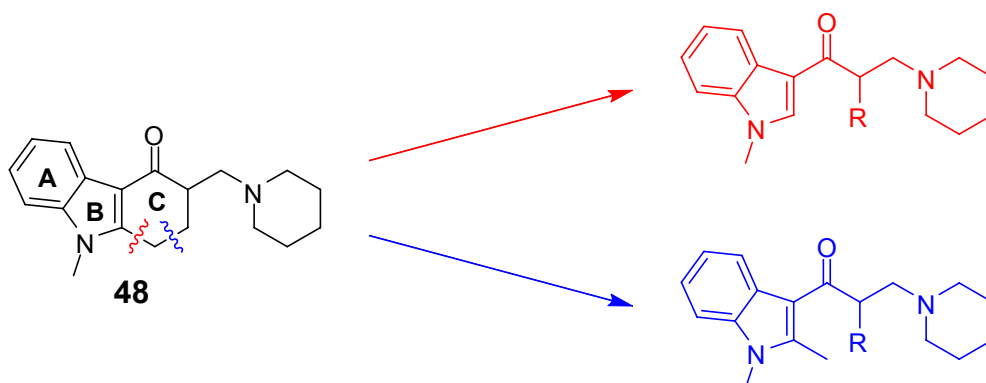


Abb. 2-7: „Ringöffnung“

Die Synthese von 3-Acylindolen ist seit langem Bestandteil intensiver Forschung [147-150]. Sie dienen als Intermediat bei Alkaloidsynthesen und bei ihnen sind zahlreiche biologische Aktivitäten nachgewiesen [151-159].

Daher ist es nicht verwunderlich, dass zahlreiche Synthesemethoden beschrieben werden. Neben Strategien über Nitriliumsalze [160] und Dialkylcarbeniumionen [161, 162] oder Pyridiniumsalze [163] werden oft Acylierungen mit Hilfe von metallorganischen Verbindungen [164] wie Grignard-Reagenzien [151, 165-173] oder Zinkorganylen [148, 174-178] beschrieben.

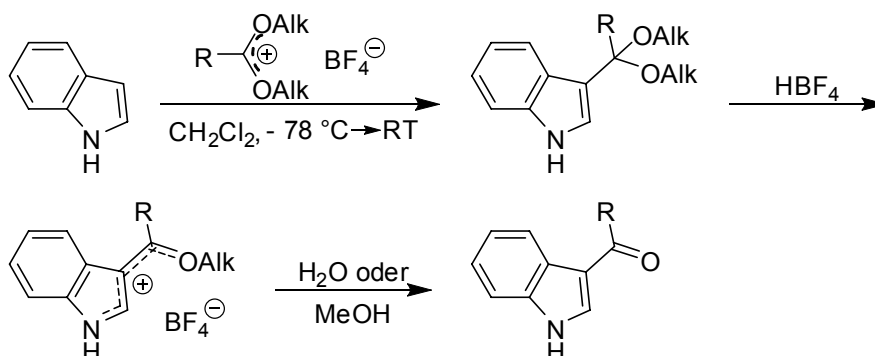


Abb. 2-8: Acylierungsreaktion mit Dialkoxycarbenium-tetrafluoroboraten

Obwohl bei diesen Reaktionen die C3-Position die bevorzugte Stelle für einen elektrophilen Angriff ist, kommt es durch den ambidenten Charakter von Indol immer

wieder zur Bildung von unerwünschten Nebenprodukten, wie 1-acylierten, 1,3-diacylierten Indolen, Bisindolen oder Polymeren [179-181].

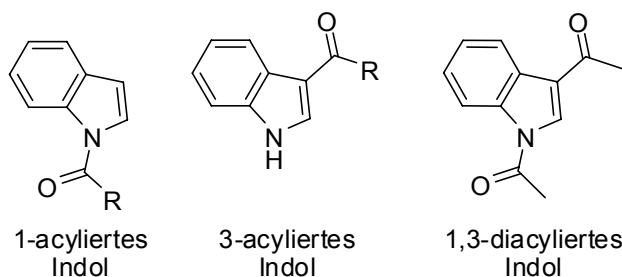


Abb. 2-9: Verschiedene Produkte bei Acylierungen von Indol

Durch die Einführung von elektronenziehenden Gruppen oder einer Schutzgruppe [182] am Indol-Stickstoff kann die Bildung von 1-acylierten und 1,3-diacylierten Produkten wirksam ausgeschlossen werden. Dies führt jedoch zu einer deutlichen Verlängerung der Synthesesequenz [183, 184] und damit oft zu geringeren Gesamtausbeuten.

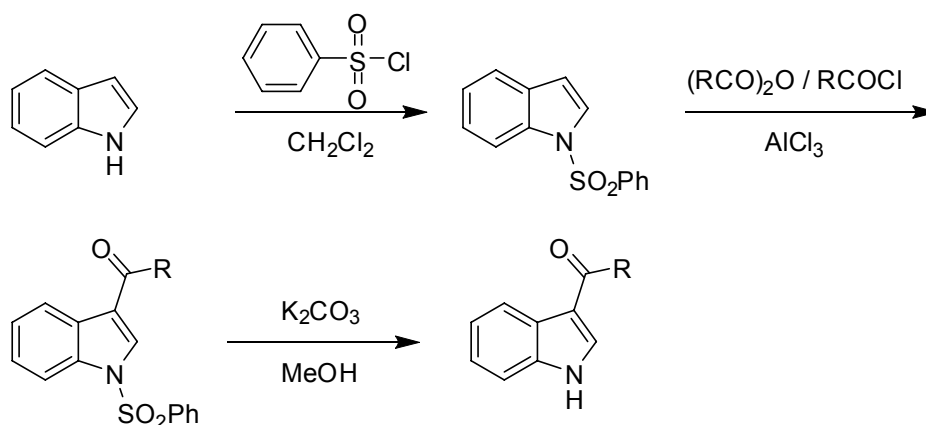


Abb. 2-10: Synthesesequenz mit Hilfe von Schutzgruppen nach [184]

Eine weiteres Verfahren ist die Synthese nach *VILSMEIER* [151, 164, 185-190].

Zunächst wird das Acylierungsreagenz aus Phosphoroxychlorid und einem Amid gebildet. Das gebildete Iminiumsalz reagiert als Elektrophil mit Indol. Dabei bildet sich erneut ein Iminiumsalz, das im Basischen zum gewünschten Acylindol hydrolisiert wird.

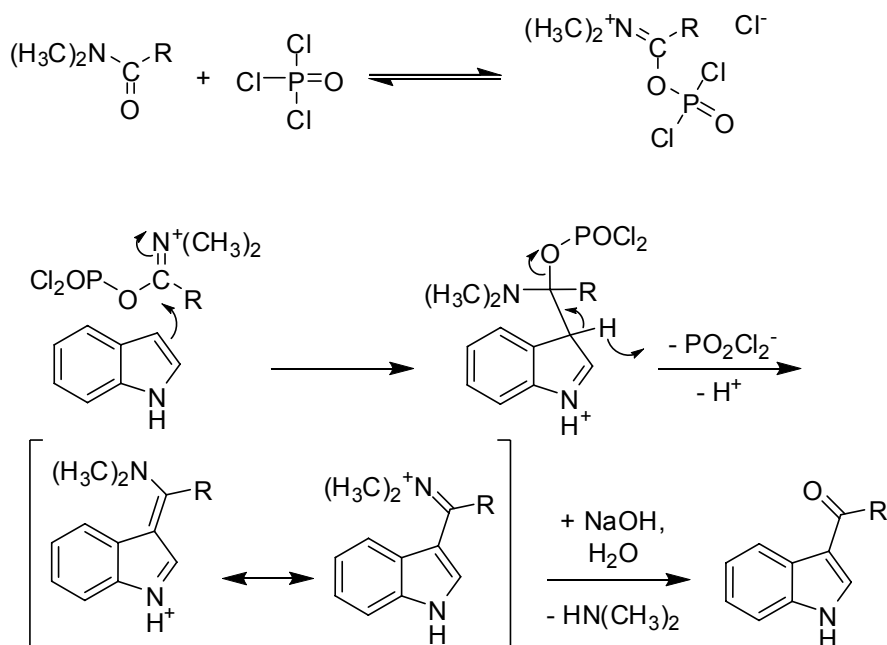


Abb. 2-11: Vilsmeier-Synthese

Eine geringe Flexibilität bei der Auswahl der kommerziell erhältlichen Amide und häufig geringe Ausbeuten zeigen die Grenzen dieser Methode für eine unkomplizierte Variation des Grundkörpers auf [174, 191, 192].

Neben all diesen Möglichkeiten werden in jüngerer Zeit milde Acylierungen nach *FRIEDEL* und *CRAFTS* in Anwesenheit von Lewis-Basen beschrieben [153, 158, 159, 184, 193-200].

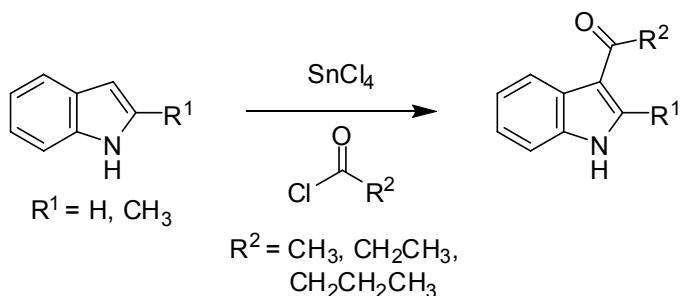


Abb. 2-12: Friedel-Crafts-Acylierung nach [153]

Durch Verwendung von Acylchloriden wird bei der Reaktion unvermeidlich HCl freigesetzt. Um gute Ausbeuten an 3-Acylindolen zu erhalten, muss ein relativ neutrales Milieu bewahrt werden. Durch die Verwendung von Alkylaluminium-

verbindungen werden entstehendes HCl abgefangen und so Nebenreaktionen verhindert [158, 198].

Bei der Verwendung anderer Lewis-Säuren kommt es manchmal zur Bildung von teerartigen, farbigen Niederschlägen [162]. Durch Zusatz von Nitromethan als Cosolvens wird die Löslichkeit des Indol-Lewis-Säure-Komplex erhöht und damit die Bildung der Niederschläge verhindert [153]. Als Mechanismus wird zunächst ein elektrophiler Angriff von SnCl_4 an der 3-Position des Indols und Bildung eines polaren Komplexes beschrieben. Dieser Komplex kann nun einen nukleophilen Angriff an das Acylchlorid ausüben, was zum Kollaps des Komplexes führt.

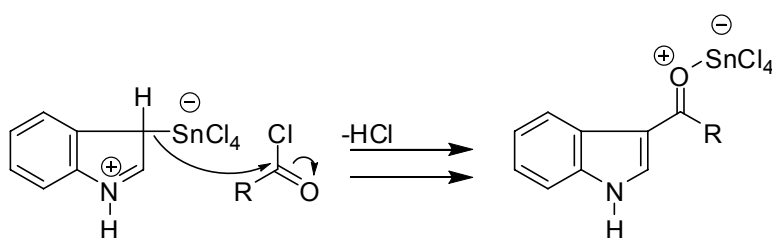


Abb. 2-13: Acylierung des SnCl_4 -Indol-Komplexes [153]

Eine anschließende Methylierung der Acylindole unter Verwendung der bei den Tetrahydrocarbazolonderivaten so erfolgreich genutzten Methode [135] führte nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen. Allerdings gelang die Methylierung mit Hilfe von Methyljodid [157] oder Dimethylsulfat [201] in wasserfreien Medium unter sehr hohen Ausbeuten. Weitere Möglichkeiten wären *N*-Methylierungen mit Hilfe von DMC (Dimethylcarbonat) [202] oder DMC in Gegenwart von DABCO® (1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane) [203].

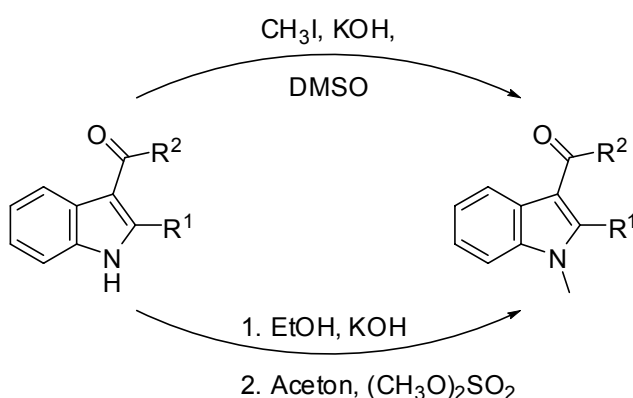


Abb. 2-14: Methylierung von Acylindol mit Methyljodid [157] oder Dimethylsulfat [201]

Durch eine *FRIEDEL-CRAFTS*-Acylierung in Anwesenheit von Zinntetrachlorid nach *OTTONI et al.* [153] und anschließender Methylierung ebenfalls nach *OTTONI et al.* [201] wurde 1-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)ethanon (**4**), 1-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)propan-1-on (**5**), 1-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-on (**6**) und die entsprechenden

2-Methylderivate 1-(1,2-Dimethyl-1*H*-indol-3-yl)ethanon (**7**), 1-(1,2-Dimethyl-1*H*-indol-3-yl)propan-1-on (**8**) und 1-(1,2-Dimethyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-on (**9**) erhalten.

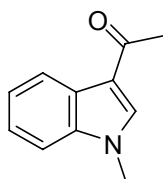
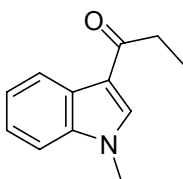
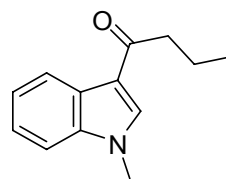
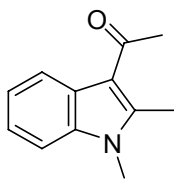
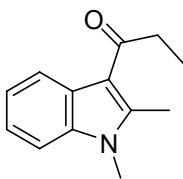
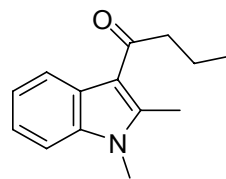
**4****5****6****7****8****9**

Abb. 2-15: Indolbausteine

2.2 Darstellung der Nukleophile

Für die Nukleophil, die nicht käuflich erworben werden konnten, wird in diesem Kapitel die Darstellung weiterer Zwischenprodukte beschrieben, die für die spätere Umsetzung mit den bereits vorgestellten Tetrahydrocarbazolon- und Indolbausteinen dienen.

2.2.1 Darstellung von geschützten Piperazinen / Homopiperazinen

Piperazine und Homopiperazine besitzen jeweils zwei Stickstoffatome, die als potentiell Reaktionszentrum für die Kopplung mit dem Tetrahydrocarbazolon **3** dienen könnten. Um eine Reaktion mit zwei Molekülen Tetrahydrocarbazolon **3** zu vermeiden muss eines der beiden Stickstoffatome geschützt werden.

Für Piperazine wird neben der Einführung einer Benzyloxycarbonyl- (Z-, Cbz-) Schutzgruppe [204, 205] vornehmlich der Gebrauch der Benzoyl- (Bz-) [206-210] bzw. der *tert*-Butoxycarbonyl- (Boc-) Schutzgruppe [211-217] beschrieben.

Das Problem bei Verwendung der Bz-Schutzgruppe ist, dass meist beide Amin-Stickstoffe reagieren [218, 219]. Dieses Problem wird versucht zu umgehen, indem man das Piperazin im hohen Überschuss zusetzt [219] oder den pH-Wert genau einstellt [218, 220]. Meist führte dies zwar zu einer Anreicherung des monogeschützten Piperazins, jedoch war immer noch eine nennenswerte Menge an disubstituierten Piperazin vorhanden. Neuerdings wird eine kinetische Kontrolle durch Disalz-Bildung durchgeführt [219], die vor allem bei substituierten Piperazinen sehr erfolgreich ist [221].

2.2.1.1 Darstellung von *N*-Boc-Piperazin **10** bzw. *N*-Boc-Homopiperazin **11**

Bei unsubstituiertem Piperazin oder Homopiperazin gelingt eine Monosubstitution am besten mit der Verwendung der Boc-Schutzgruppe. Diese kann durch Reaktion mit Boc-ON (2-(*tert*-Butoxycarbonyloxyimino)-2-phenylacetonitril) [222-225] oder Boc₂O (Di-*tert*-Butyldicarbonat, Boc-Anhydrid) [226-229] eingeführt werden.

Zu einer eisgekühlten Lösung von Piperazin bzw. Homopiperazin in Dichlormethan wurde langsam eine Boc₂O-Lösung in Dichlormethan zugefügt. Nach einer Stunde wurde der Niederschlag entfernt, das Filtrat eingeeengt und extrahiert. Das erhaltene Produkt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. Dadurch wurde *N*-Boc-Piperazin **10** als weißer Feststoff und *N*-Boc Homopiperazin **11** als blass-gelbes Öl [226, 229] gewonnen.

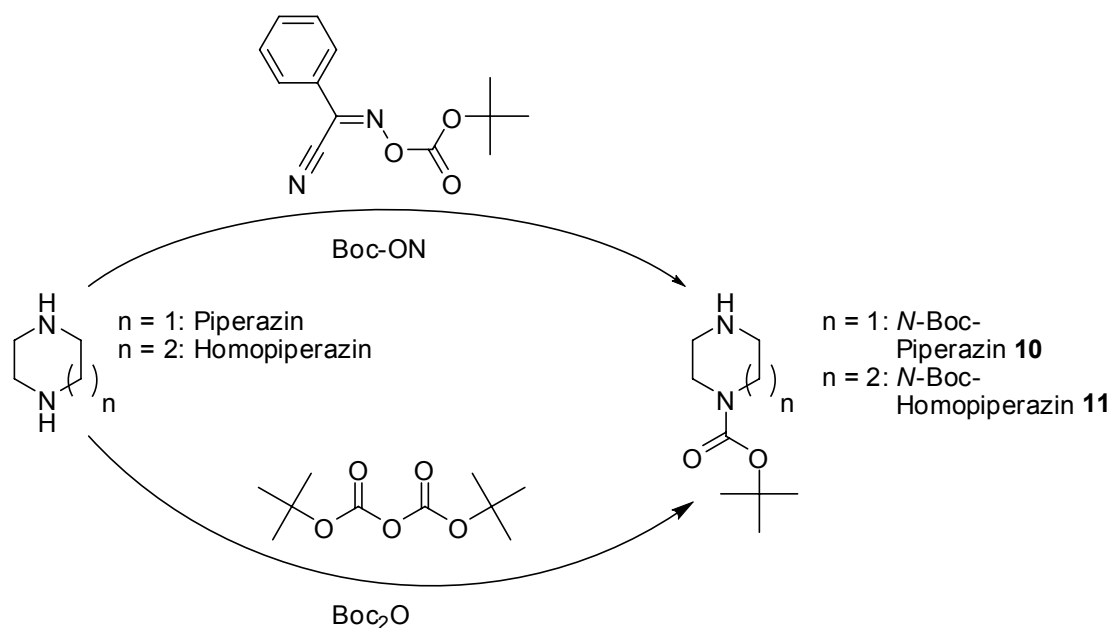


Abb. 2-16: Verschiedene Möglichkeiten zur Einführung der Boc-Schutzgruppe

2.2.1.2 Einführung einer Boc-Schutzgruppe in mono- oder disubstituierte Piperazine

Durch das Vorhandensein von Substituenten am Piperazin wird einer der beiden Amin-Stickstoffe bevorzugt von der Schutzgruppe angegriffen. Dies kann ausgenutzt werden, um regioselektiv eine Boc-Gruppe an der ungehinderten 4-Position von 2-Methylpiperazin einzuführen [225, 230]. Dazu wurde das 2-Methylpiperazin in Chloroform gelöst und bei Raumtemperatur tropfenweise mit einem Unterschuss von Boc-ON versetzt. Nach Reinigung erhält man das gewünschte Boc-geschützte 2-Methylpiperazine [225].

Auf ähnlichem Weg lässt sich auch 2,6-Dimethylpiperazin an der C4-Position schützen [231].

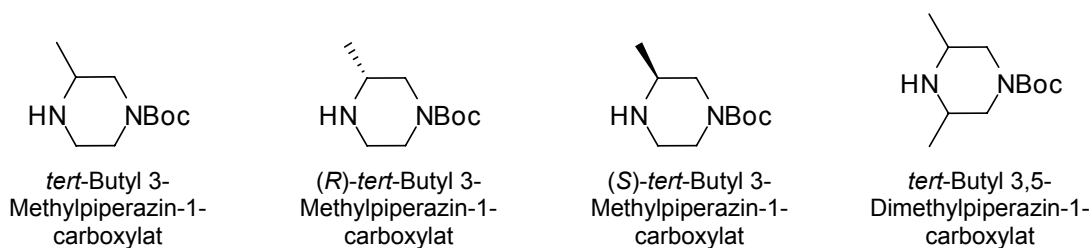


Abb. 2-17: 4-Boc-geschützte 2-Methylpiperazine bzw. 4-Boc-geschütztes 2,6-Dimethylpiperazin

2.2.1.3 Einführung einer Bz-Schutzgruppe in Piperazine

Neben der chemoselektiven Reaktion von Bz-Gruppen mit Hilfe von neu synthetisierten Acylierungsreagentien, wie 2-Chloro-*N,N*-dibenzoylanilin [232] oder *N*-Benzoyl-*N*-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)methansulfonamid [230], kann eine Monosubstitution wie oben erwähnt auch über Salzbildung und Zugabe von Benzoylchlorid erfolgreich durchgeführt werden [219, 221]. Dazu wurden zunächst die Piperazine mit einer äquimolaren Menge BuLi versetzt und anschließend wurde der Reaktionslösung Benzoylchlorid zugesetzt, was zum gewünschten Bz-geschützten Piperazin führte.

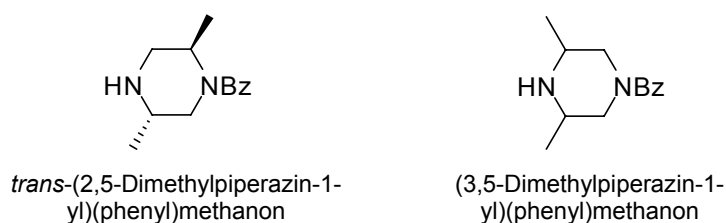


Abb. 2-18: 4-Bz-geschütztes 2,5- und 2,6-Dimethylpiperazin

Um eine spätere Kopplung des Tetrahydrocarbazolons **3** selektiv mit dem sterisch günstigeren Amin-Stickstoff zu ermöglichen, sollte man hier auch den anderen Amin-Stickstoff schützen. Dies ist möglich durch die Einführung sterisch wuchtiger Substituenten am leichter zugänglichen Stickstoff und anschließender Einführung der Schutzgruppe an den sterisch geschützten Amin-Stickstoff [221].

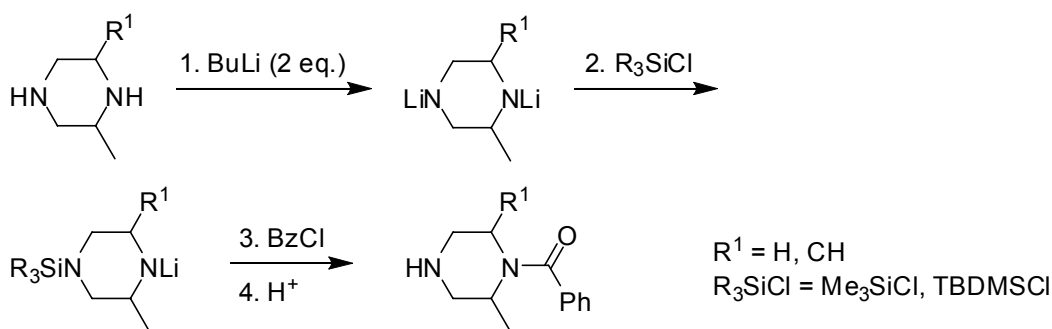


Abb. 2-19: Einführung der Bz-Schutzgruppe an den sterisch ungünstigeren Amin-Stickstoff

Durch diese Reaktionsreihenfolge konnten folgende 1-Bz-geschützte mono- und disubstituierte Piperazine synthetisiert werden.

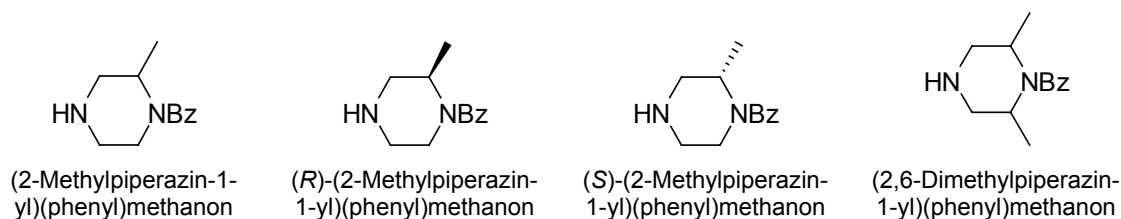


Abb. 2-20: 1-Bz-geschützte 2-Methylpiperazine und 1-Bz-geschütztes 2,6-Dimethylpiperazin

2.2.2 Darstellung von Piperidin-4-carbonitril **12**

Isonipecotamid wurde mit Di-*tert*-Butyldicarbonat am Amin-Stickstoff geschützt. Nach Abspaltung von Wasser mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) erhält man *tert*-Butyl 4-Cyanopiperidin-1-carboxylat (**Boc-12**). Nach Abspaltung der Schutzgruppe in Trifluoressigsäure erhält man freies Piperidin-4-carbonitril **12** [233].

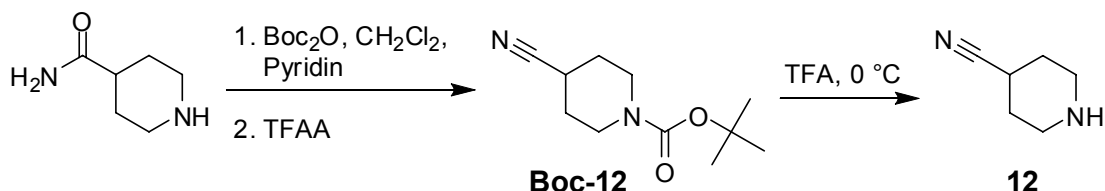


Abb. 2-21: Darstellung von Piperidin-4-carbonitril

2.2.3 Darstellung von 1-(Piperidin-4-yl)ethanon **13**

Ausgehend von *tert*-Butyl 4-Cyanopiperidin-1-carboxylat (**Boc-12**) gelang mit Hilfe von Methylmagnesiumiodid die Synthese von *tert*-Butyl 4-Acetylpiperidin-1-carboxylat (**Boc-13**). Nach Abspaltung der Schutzgruppe in Trifluoressigsäure erhält man freies 1-(Piperidin-4-yl)ethanon (**13**) [233].

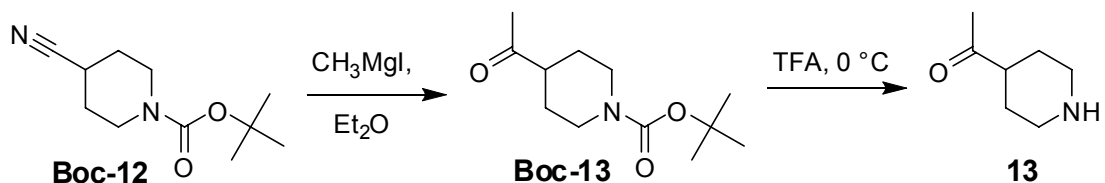


Abb. 2-22: Darstellung von 1-(Piperidin-4-yl)ethanon

2.2.4 Darstellung von 4-(Methylthio)piperidin **15**

4-Hydroxypiperidin wurde mit Di-*tert*-Butyldicarbonat am Amin-Stickstoff geschützt. In einer weiteren Reaktion mit Methansulfonylchlorid (MsCl) zu *tert*-Butyl 4-(Methylsulfonyloxy)piperidin-1-carboxylat (**14**) wurde eine gute Abgangsgruppe eingeführt. Die Abgangsgruppe lässt sich leicht mit Natriummethanthiolat (NaSCH₃) austauschen, und man erhält *tert*-Butyl 4-(Methylthio)piperidin-1-carboxylat (**Boc-15**). Nach Abspaltung der Schutzgruppe in Trifluoressigsäure erhält man freies 4-(Methylthio)piperidin (**15**) [233].

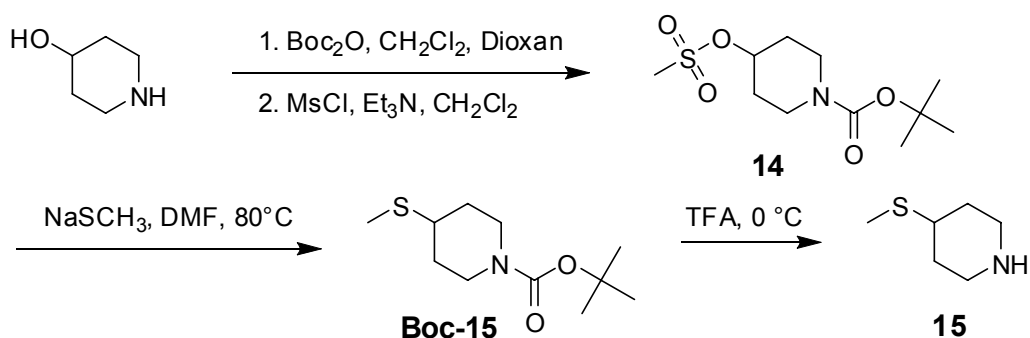
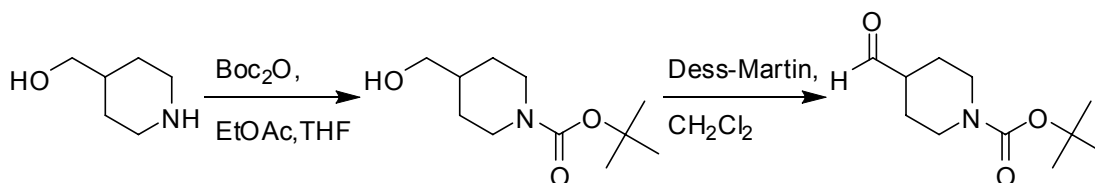


Abb. 2-23: Darstellung von 4-(Methylthio)piperidin

2.2.5 Syntheseversuch von Piperidin-4-carbaldehyd

4-(Hydroxymethyl)piperidin wurde mit Di-*tert*-Butyldicarbonat am Amin-Stickstoff geschützt. In einer weiteren Reaktion sollte mit Hilfe einer *DESS-MARTIN*-Oxidation das entsprechende Boc-geschützte 4-Formylpiperidin synthetisiert werden.

Abb. 2-24: Syntheseversuch von *tert*-Butyl 4-Formylpiperidin-1-carboxylat

Doch trotz zahlreicher Versuche konnte der Aldehyd nur in zu geringen Mengen gewonnen werden. Auch andere Möglichkeiten der Oxidation, wie eine *SWERN*-Oxidation [234, 235], führten zu keinem zufriedenstellenden Ergebnis, so dass keine weiteren Versuche unternommen wurden *tert*-Butyl 4-Formylpiperidin-1-carboxylat darzustellen.

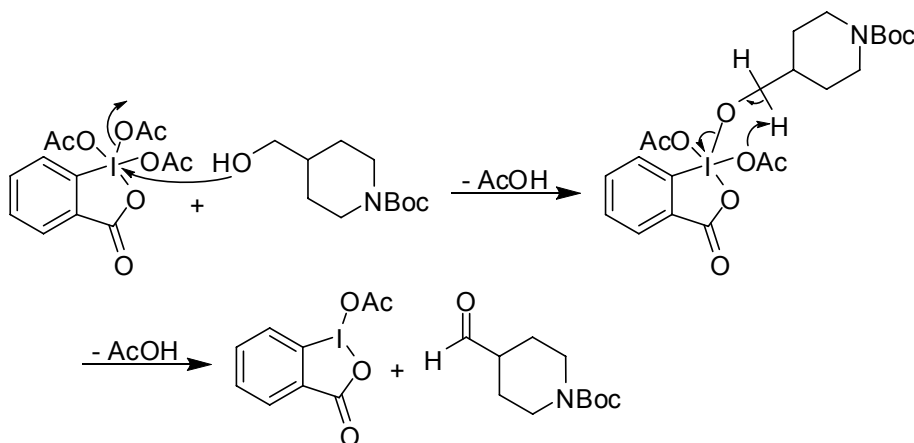


Abb. 2-25: Mechanismus der Dess-Martin-Oxidation

2.2.6 Darstellung enantiomerenreiner Synthesebausteine

2.2.6.1 „Nature is chiral“ [236]

Die Chiralität (nach dem griechischen Wort ‚cheir‘ = Hand, Händigkeit) ist eines der wichtigsten Grundprinzipien der Natur überhaupt. Sie bezeichnet die Tatsache, dass es Gegenstände gibt, die sich zueinander wie Bild und Spiegelbild verhalten, sich also trotz ihrer Ähnlichkeit niemals zur Deckung bringen lassen.



Abb. 2-26: Häuser von *Helix pomatia* nach [237]

Die Chiralität kommt in der Natur nicht nur makroskopisch vor (Hände, Füße, Schneckenhäuser, etc.), sondern auch bei Kristallen und Molekülen. Die Entdeckung der Chiralität geht auf Louis Pasteur zurück [238].

Er entdeckte bei seinen Untersuchungen, dass natürliche Weinsäure fähig war, linear polarisiertes Licht zu drehen, synthetisch dargestellte Weinsäure aber nicht und das, obwohl beide Substanzen sich ansonsten chemisch identisch verhielten. Bei näherer mikroskopischer Untersuchung entdeckte er im Jahr 1844, dass natürliche Weinsäure nur aus einer Art von Kristall besteht, synthetisch dargestellte Weinsäure aus zwei verschiedenen Kristallarten, die sich zueinander wie Bild und Spiegelbild verhielten. Solche Moleküle werden als Enantiomere (nach dem griechischen Wort ‚enantios‘ = entgegengesetzt) bezeichnet.

I found... that the tartrate was hemihedral..., but strange to say the paratartrate was hemihedral also. Only the hemihedral faces which in the tartrate were all turned the same way, were, in the paratartrates inclined sometimes to the right and sometimes to the left.... I carefully separated the crystals that were hemihedral to the right from those hemihedral to the left, and examined their solutions separately in the polarizing apparatus. I then saw with no less surprise then pleasure that the crystal hemihedral to the right deviated the plane of polarization to the right, and that those hemi hedral to the left deviated it to the left; and when I took an equal weight of each of the two kinds of crystals, the mixed solution was indifferent towards the light in consequence of the neutralization of the two equal and opposite individual deviations [238, 239].

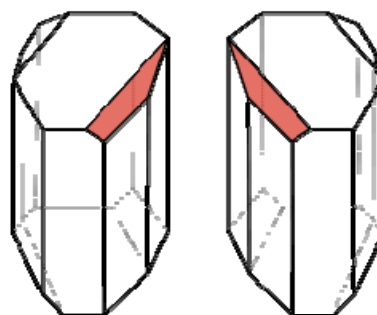
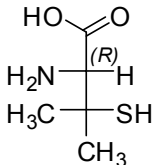
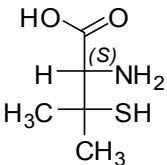
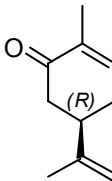
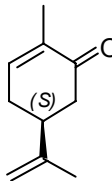
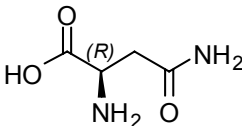
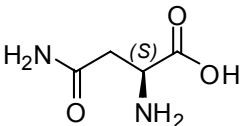
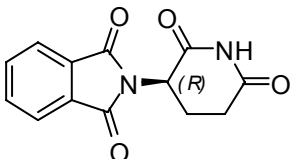
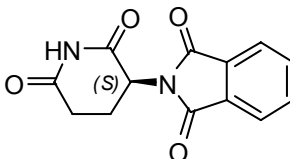


Abb. 2-27: Natriumammoniumtartrat [238]

Liegt eine 1:1-Mischung der beiden Enantiomere vor spricht man von einem Racemat (nach dem griechischen Wort ‚racemus‘ = (Wein-)Traube).

Sehr viele biologische Substanzen sind chiral, angefangen mit kleineren Molekülen wie Aminosäuren und Zucker bis hin zu Makromolekülen wie Enzyme oder Rezeptoren. Deshalb hat auch der räumliche Bau von Molekülen eine entscheidende Bedeutung für das Funktionieren biologischer Systeme. So ist es nicht verwunderlich, dass Enantiomere auf den Organismus verschiedene biologische Wirkungen aufweisen können (vgl. Tab. 2-1). Der Nachweis, dass Enantiomere unterschiedliche pharmakologische Wirkungen haben können gelang CUSHNEY um 1900 [239].

Die Bedeutung der Chiralität für Pharmaka erlangte in den sechziger Jahren durch den Contergan-Skandal traurige Berühmtheit. Während das *R*-Enantiomer des Thalidomids die gewünschte Wirkung als Schlafmittel aufweist, besitzt das spiegelbildliche *S*-Enantiomer eine teratogene Wirkung [240] (vgl. Tab. 2-1).

<i>R</i>-Enantiomer		<i>S</i>-Enantiomer	
L-Penicillamin mutagen			D-Penicillamin bei Arthritis, Morbus Wilson
(4<i>R</i>)-(-)-Carvon Pfefferminz-Geruch			(4<i>S</i>)-(+)-Carvon Kümmel-Geruch
D-(-)-Asparagin süßer Geschmack			L-(+)-Asparagin bitterer Geschmack
(<i>R</i>)-(+)-Thalidomid sedative Wirkung			(<i>S</i>)-(-)-Thalidomid teratogene Wirkung

Tab. 2-1: Unterschiedliche biologische Wirkungen von Enantiomeren [239, 240]

Inzwischen muss man für racemische Pharmaka bei der Zulassung die Unbedenklichkeit beider Enantiomere nachweisen.

Die wissenschaftliche Würdigung der Chiralität erfolgte durch die Verleihung des Nobelpreises für Chemie im Jahr 2001 an William S. Knowles, Ryoji Noyori und K. Barry Sharpless für ihre Arbeiten auf dem Gebiet der chiralen Katalyse.

Für die Gewinnung enantiomerenreiner Verbindungen steht heute eine Reihe von Verfahren zur Verfügung:

- **„Chiral Pool“:**

In der Natur kommen viele Verbindungen ausschließlich als ein Enantiomer vor. So kommen Aminosäuren, die Bausteine der Proteine, praktisch nur in der L-Form vor. Der Trick besteht darin, das chirale Zielprodukt durch chemische Synthese aufzubauen, ohne dabei die chirale Information zu verlieren.

- **Racematspaltung:**

Racematspaltung ist immer dann im Spiel, wenn aus einer 1:1-Mischung das unerwünschte Enantiomer aussortiert wird. Dies kann wie bereits von Pasteur 1844 mechanisch durch Sortieren von verschiedenen Kristallen erfolgen [238, 241], aber heutzutage werden Racemate vornehmlich durch Kristallisation [242-244] oder auf chromatographischem Wege getrennt [244, 245].

Bei der Kristallisation wird das zu trennende Racemat mit einem chiralen Hilfsstoff (Auxiliar) zu einem Salz umgesetzt. Entscheidend dabei ist, dass nur ein Enantiomer mit dem Auxiliar auskristallisiert und sich so leicht von dem in Lösung bleibenden anderen Enantiomer abtrennen lässt [244].

Bei der Chromatographie kann das Racemat direkt über chirales Material getrennt werden, oder es wird mit einem chiralen Auxiliar in zwei diastereomere Verbindungen überführt, die sich oft auch klassisch trennen lassen [245].

- **Asymmetrische Synthese:**

Immer wenn in einem Syntheseprozess nur ein Enantiomer eines Zielproduktes hergestellt wird spricht man von asymmetrischer Synthese. Bei diesem chemischen Verfahren werden prochirale Verbindungen mit chiralen Übergangsmetallkatalysatoren enantioselektiv umgesetzt. Die Kunst besteht nun darin, einen geeigneten Katalysator zu finden, der nahezu ausschließlich das gewünschte Enantiomer liefert [236, 246].

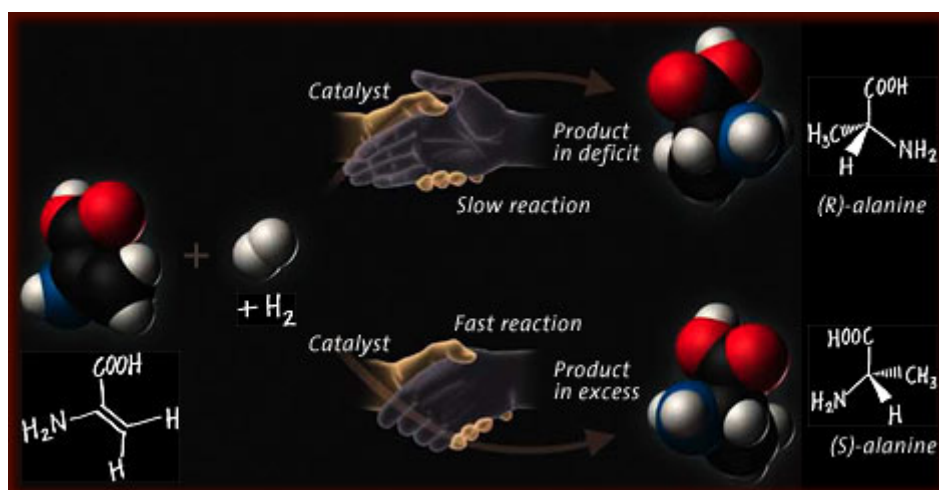


Abb. 2-28: Wirkweise der chiralen Katalyse [246]

- **Biokatalytische Prozesse:**

Bei der biokatalytischen Racematspaltung wird aus einem Gemisch ein Enantiomer selektiv umgesetzt, während das andere Enantiomer nicht reagiert. Die beiden nun unterschiedlichen Moleküle können wegen ihrer verschiedenen physiko-chemischen Eigenschaften leicht voneinander getrennt werden. Bei der biokatalytischen asymmetrischen Synthese werden prochirale Ausgangssubstanzen zu enantiomerenreinen Produkten umgesetzt.

In den letzten Jahren etablieren sich immer mehr biokatalytische Prozesse aufgrund der hohen Chemo-, Regio- und Enantioselektivität von Enzymen. Ihr Einsatz ist nicht nur auf deren natürlichen Substrate beschränkt und durch rekombinante DNA-Technologie konnten neue Enzyme mit höheren Aktivitäten oder einer höheren Stabilität entwickelt werden [247-252].

An meinem Lehrstuhl gab es keinerlei Erfahrungswerte mit enzymatischen Reaktionen, Es hätte viel Zeit in Anspruch genommen, das richtige Enzym bzw. dann auch die passenden Reaktionsbedingungen zu finden. Ähnliches gilt auch für die asymmetrische Synthese. Die Verwendung chiraler Katalysatoren ist sehr kostenintensiv. Ein Austesten verschiedener Katalysatoren war nicht möglich.

Für eine chromatographische Trennung von Enantiomeren in benötigter Menge wären zunächst eine präparative HPLC-Anlage und zusätzlich eine präparative oder zumindest semipräparative chirale Säule notwendig. Zum anderen würde das Optimieren der Bedingungen für die HPLC und auch die Trennung der benötigten Menge viel Zeit in Anspruch nehmen.

Am erfolgversprechendsten waren die Synthese beginnend mit enantiomerenreinen Verbindungen aus dem *chiral pool* und die fraktionierte Kristallisation mit einem chiralen Auxiliar.

2.2.6.2 Synthese enantiomerenreiner Alkylpyrrolidin- und Alkylpiperidin-Serotoninrezeptorliganden

Für die Gewinnung von chiralen Endverbindungen besteht grundsätzlich die Möglichkeit, die Racemattrennung von Edukten auf Stufe der Alkylpiperidine vorzunehmen und dann die Synthese der Serotoninrezeptorliganden analog der Racemate durchzuführen, oder die Trennung erst auf der Stufe der racemischen Zielverbindungen vorzunehmen.

Das Tetrahydrocarbazolonderivat **3**, welches als Grundkörper für die Synthese der möglichen Serotoninrezeptorliganden dient, ist bei achiralen Molekülen *enantiotop*. Durch die Reaktion mit einem achiralen Nukleophil entsteht an der C3-Position ein neues Stereozentrum und somit ein Racemat der Zielverbindung.

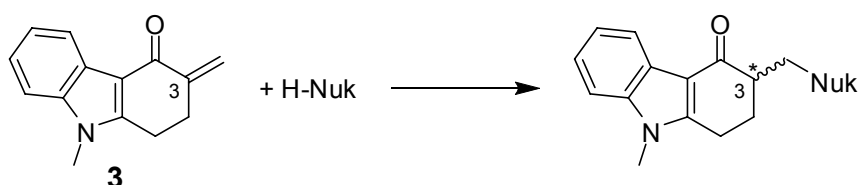


Abb. 2-29: Reaktion des Tetrahydrocarbazolonderivat **3** mit achiralen Nukleophilen

Durch den Einsatz enantiomerenreiner Nukleophile werden zwei diastereomere Verbindungen gebildet. Das Tetrahydrocarbazolonderivat **3** ist in diesem Fall *diastereotop*.

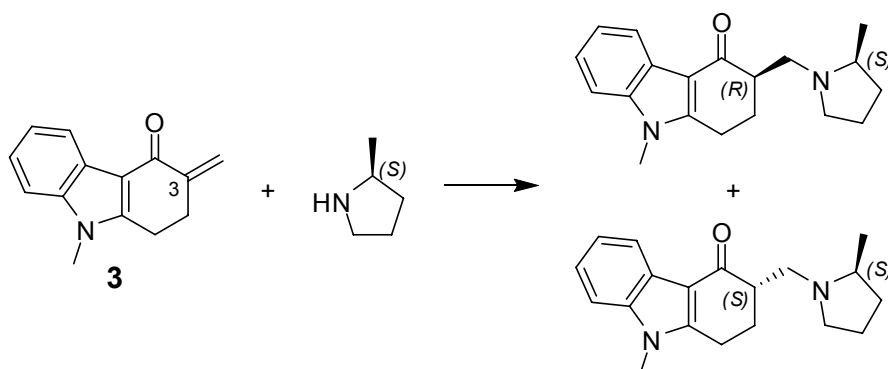


Abb. 2-30: Reaktion des Tetrahydrocarbazolonderivats **3** mit einem chiralen Nukleophil

Bei der Kopplung mit racemischen Verbindungen erhält man vier verschiedene Moleküle, wovon zwei jeweils zueinander enantiomer sind und zu den restlichen Verbindungen diastereomer. In diesem Fall ist das Tetrahydrocarbazolonderivat **3** sowohl *enantiotop* als auch *diastereotop*.

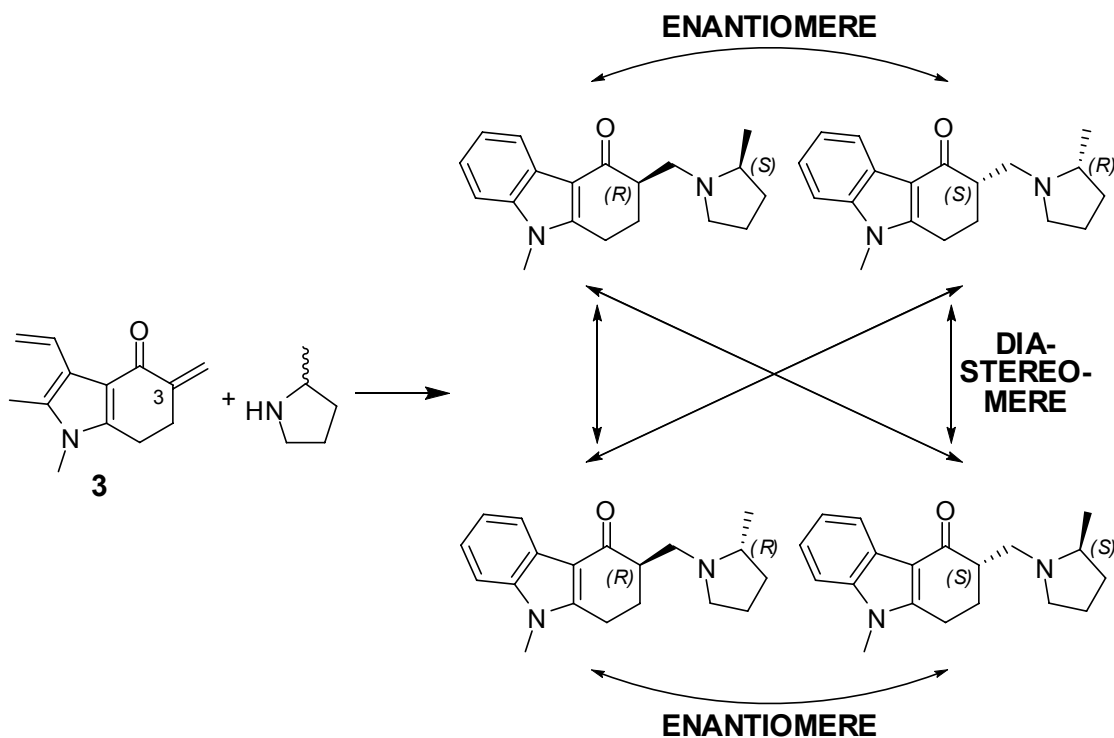


Abb. 2-31: Reaktion des Tetrahydrocarbazolonderivats **3** mit racemischen Nukleophilen

Bei der Verwendung von achiralen Nukleophilen besteht die Möglichkeit der Racemat-trennung natürlich nur auf Produktseite.

Der Einsatz von racemischen Nukleophilen würde sich anbieten, wenn eine HPLC-Anlage mit einer präparativen chiralen Säule zur Verfügung stünde. Durch eine Reaktion und anschließende Reinigung erhält man vier Endverbindungen.

Leider war dies nicht möglich und so bot sich die Verwendung von enantiomerenreinen Nukleophilen an. Die Trennung auf Eduktseite hat den Vorteil, dass bei der späteren Reaktion zwei Diastereomere gebildet werden, welche sich durch konventionelle Methoden trennen lassen. Voraussetzung für die Trennung der Vorstufen ist allerdings, dass bei den nachfolgenden Reaktionen keine Möglichkeit einer Racemisierung besteht. Bei der vorliegenden Arbeit ist dies für die anschließende *MICHAEL*-analoge Reaktion anzunehmen.

Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass für die Darstellung enantiomerenreiner Alkylpyrrolidinone, Alkylpyrrolidine, Alkylpiperidinone und Alkylpiperidine zahlreiche Literaturstellen zur Verfügung stehen, da diese als Strukturen in vielen Naturstoffen vorkommen.

2.2.6.3 Darstellung von enantiomerenreinen (*R*)-Piperidin-3-ylmethanol *R*-16 und (*S*)-Piperidin-3-ylmethanol *S*-16

Eine direkte Trennung von (\pm)-Piperidin-3-ylmethanol ist in der Literatur mit Hilfe von Dibenzoylweinsäure [253] oder durch enzymatische Reaktionen [253-255] beschrieben.

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Piperidin-3-ylmethanol ist die Reduktion von Ethylnipecotat. Über die Trennung von (\pm)-Ethylnipecotat in seine Enantiomere liegen verschiedene Untersuchungen vor [256-258].

Eine äquimolare Menge von (\pm)-Ethylnipecotat wurde jeweils mit *D*-(-)-Weinsäure und *L*-(+)-Weinsäure in heißem Ethanol gelöst [259]. Beim Abkühlen fielen (*R*)-(-)-Ethylnipecotat-*L*-(+)-Tartrat und (*S*)-(+)-Ethylnipecotat-*D*-(-)-Tartrat als weiße Kristalle aus. Nach mehrmaliger Umkristallisation konnte eine Schmelzpunkt Konstanz und konstante Drehwerte ermittelt werden.

Nach alkalischer Freisetzung und Extraktion konnte für (*R*)-(-)-Ethylnipecotat bzw. (*S*)-(+)-Ethylnipecotat ein ähnlicher Drehwert wie in der Literatur gemessen werden. Anschließende Reduktion des enantiomerenreinen (*R*)-(-)-Ethylnipecotat bzw. (*S*)-(+)-Ethylnipecotat führte zu (*R*)-(+)-Piperidin-3-ylmethanol (***R*-16**) und (*S*)-(-)-Piperidin-3-ylmethanol (***S*-16**) [259].

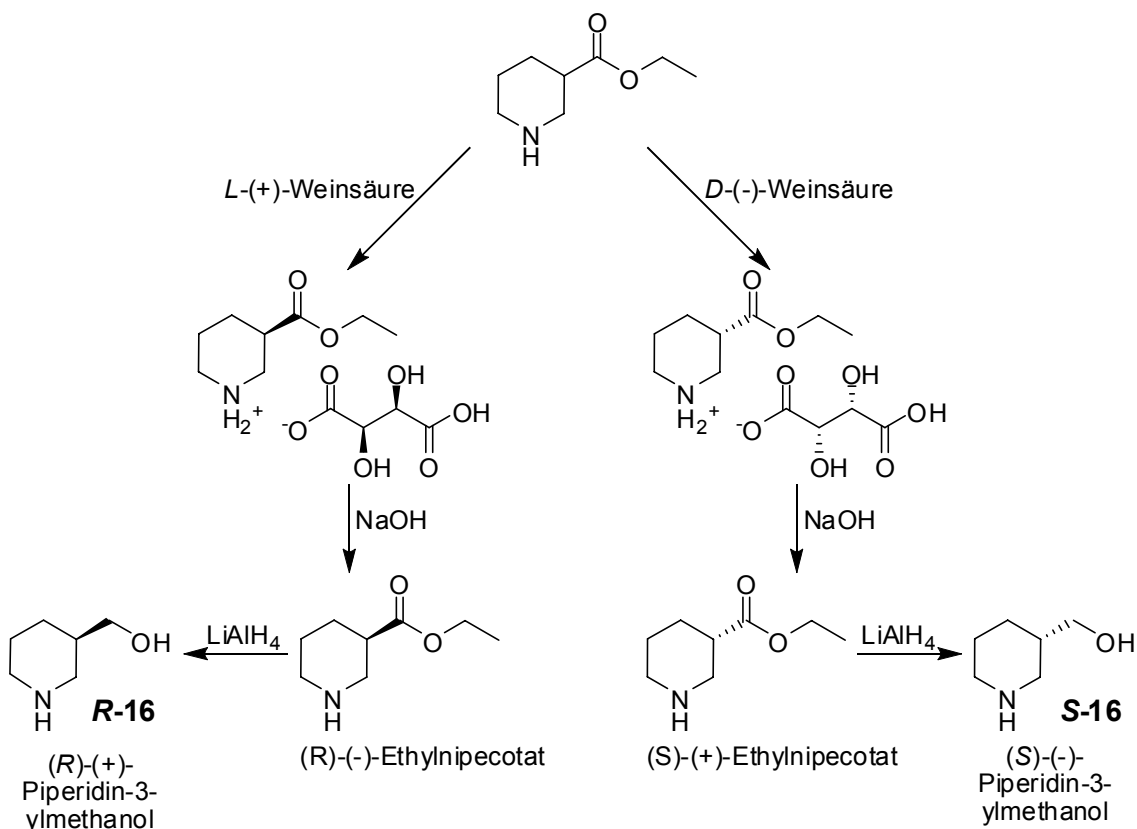


Abb. 2-32: Darstellung enantiomerenreinen (*R*)-/(*S*)-Piperidin-3-ylmethanol

2.2.6.4 Darstellung chiraler Alkylpyrrolidine

Besonders für die Synthese von enantiomerenreinem (*R*)-2-Methylpyrrolidin werden in der Literatur zahlreiche Methoden beschrieben. Zum einen wird eine Fällung mit L-/D-Weinsäure [260, 261] beschrieben, jedoch werden dazu große Mengen an teurem 2-Methylpyrrolidin benötigt. Ebenso kostspielig sind enzymatische Reaktionen [262] oder Synthesen mit chiralen Hilfssubstanzen [263-265].

Eine natürlich vorkommende Aminosäure, das Prolin, trägt bereits das Pyrrolidingerüst mit chiraler Information. Deswegen werden auch viele Syntheserouten mit L-Prolin [266-270] oder dem durch Reduktion erhaltenen L-Prolinol [271-273] als Ausgangssubstanz beschrieben.

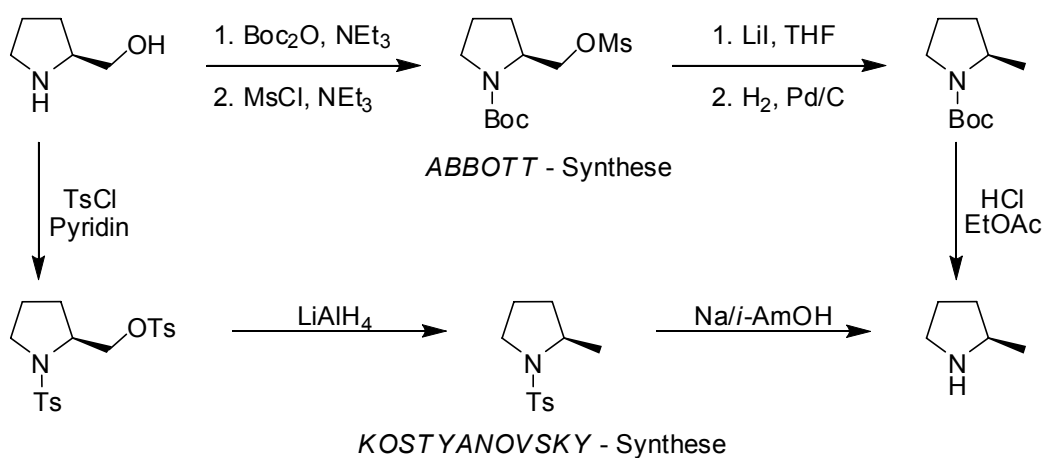


Abb. 2-33: Darstellung von (*R*)-2-Methylpyrrolidin aus L-Prolinol nach [271, 272]

Ein anderer Ansatz geht von L-Pyroglutaminsäure [274, 275] oder deren Ester [276] aus.

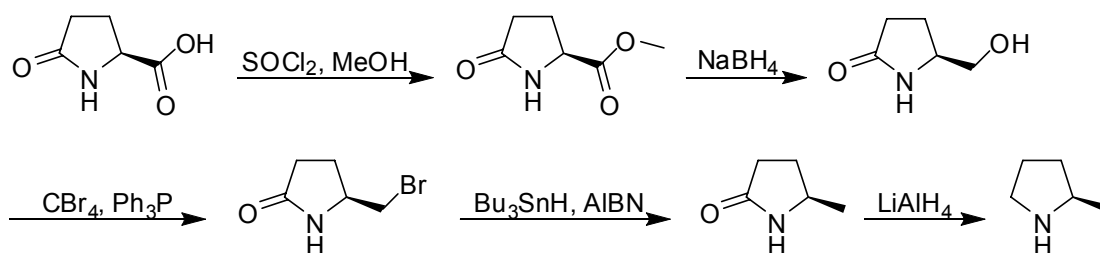


Abb. 2-34: Darstellung von (*R*)-2-Methylpyrrolidin aus Pyroglutaminsäure nach [274]

Der Nachteil dieser Synthesen ist jedoch, dass sie nur zu (*R*)-2-Methylpyrrolidin führen.

Um eine möglichst wirtschaftliche Syntheseroute zu erreichen, wurde nach einem allgemeinen Verfahren gesucht, über das verschiedene Alkylketten in das Pyrrolidin eingeführt werden können.

Mit Hilfe von mono- oder bicyclischen Lactamen lassen sich dabei die verschiedensten Alkylketten stereoselektiv einführen. Dabei wird das jeweilige Lactam mit (*R*)-Phenylglycinol (**R-17**) oder (*S*)-Phenylglycinol (**S-17**) gebildet. Das benötigte Phenylglycinol lässt sich durch einfache Reduktion von Phenylglycin darstellen [277-284].

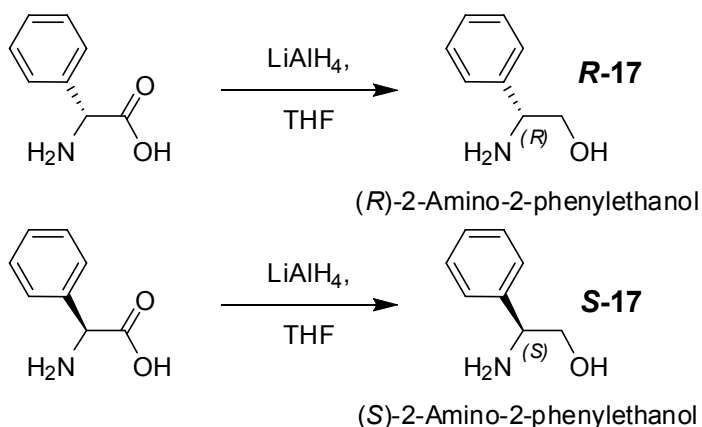


Abb. 2-35: Darstellung von (*R*)-/(*S*)-Phenylglycinol nach [281]

Das oft beschriebene bicyclische Lactam **18** dient als Ausgangssubstanz für die stereoselektive Bildung von C2- bzw. C3-substituierten Pyrrolidinen.

Für dessen Darstellung werden in der Literatur mehrere Möglichkeiten beschrieben.

Zunächst gelingt die Synthese von Lactam **18** über eine Kondensation von Bernsteinsäureanhydrid und Phenylglycinol und anschließender Reduktion mit NaBH₄ [285].

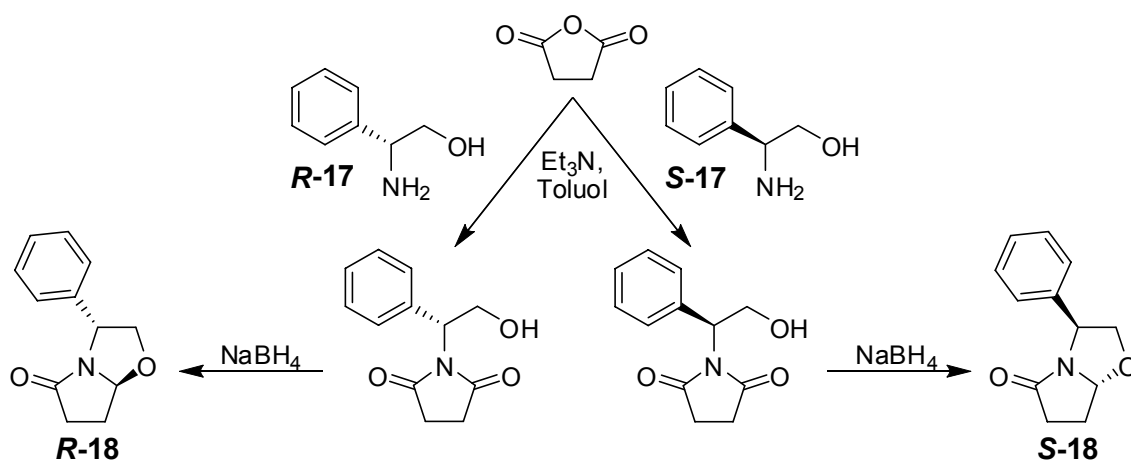


Abb. 2-36: Darstellung des bicyclischen Lactams **18** nach [285]

Bei der Verwendung von (*R*)-Phenylglycinol (**R-17**) entsteht zunächst (*R*)-1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)pyrrolidin-2,5-dion und nach anschließender Reduktion das gewünschte bicyclische Lactam (3*R*,7*aS*)-3-Phenyltetrahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol-5(6*H*)-on (**R-18**).

Durch die analoge Verwendung von (*S*)-Phenylglycinol (**S-17**) wird (*S*)-1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)pyrrolidin-2,5-dion und (3*S*,7*aR*)-3-Phenyltetrahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol-5(6*H*)-on (**S-18**) gebildet.

Das bicyclische Lactam **18** kann auch direkt über die Reaktion von Dimethoxydihydrofuran und Phenylglycinol in Essigsäure gewonnen werden [286].

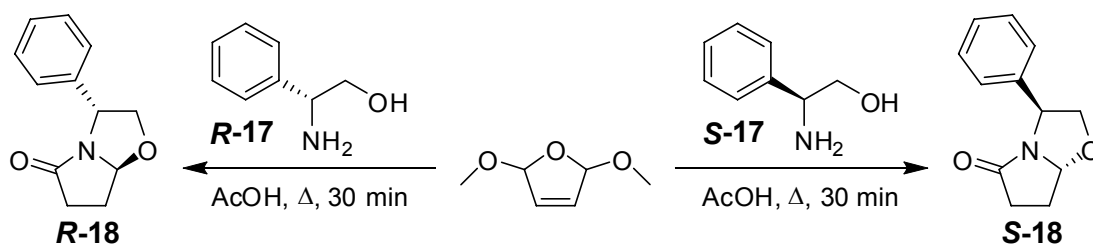


Abb. 2-37: Darstellung des bicyclischen Lactams **18** nach [286]

Eine weitere Möglichkeit, die zum bicyclischen Lactam **18** führt, ist die Reaktion von Dimethoxydihydrofuran und Phenylglycinol in verdünnter Salzsäure zu 1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-on (**19**) und anschließenden säurekatalysierten Ringchluss mit Amberlyst-15 [287].

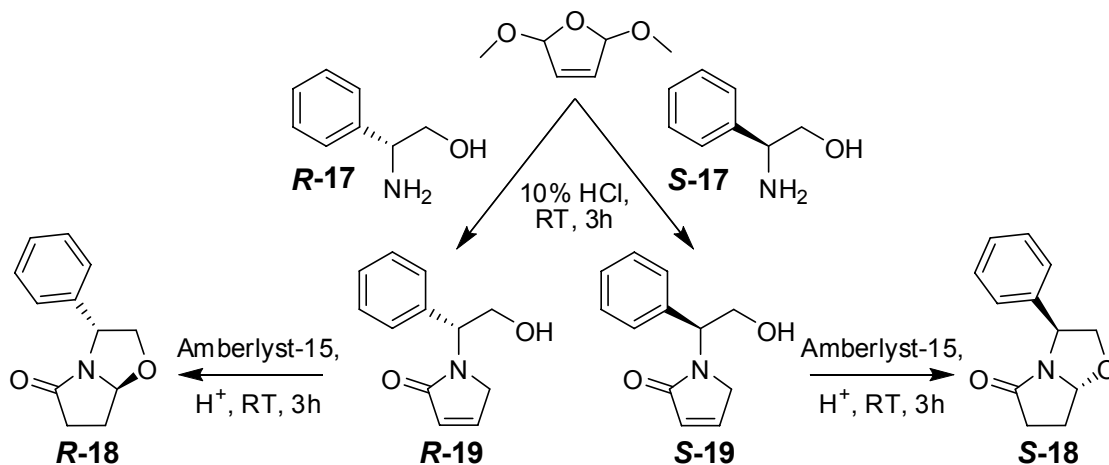


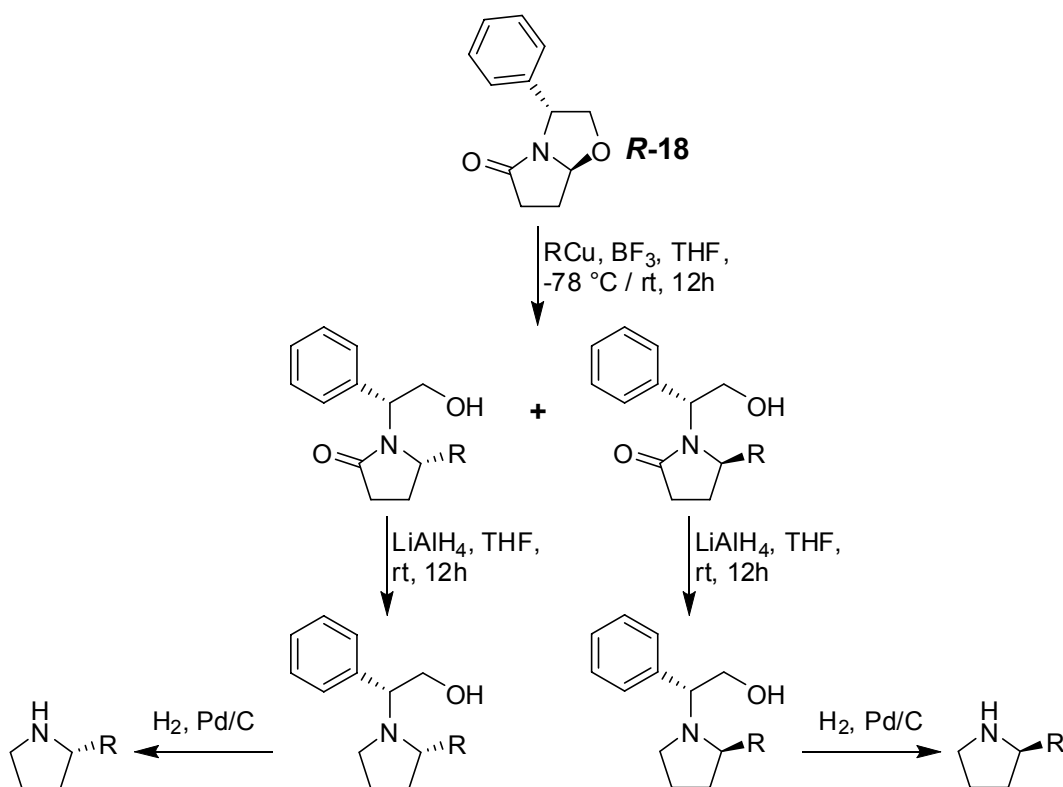
Abb. 2-38: Darstellung des bicyclischen Lactams **18** nach [287]

Es ist noch zu erwähnen, dass es sich dabei um stereoselektive Reaktionen handelt und das Lactam **18** ausschließlich in dargestellter Form gewonnen wird.

2.2.6.4.1 Darstellung chiraler 2-Alkylpyrrolidine

Der Einfachheit halber sind die folgenden Reaktionen nur mit dem einen Enantiomer der Lactame **18** und **19** beschrieben, die mit Hilfe von (*R*)-Phenylglycinol gebildet wurden. Die analoge Durchführung der Reaktionen mit dem anderen Enantiomer führt zu den spiegelbildlichen Produkten.

Eine stereoselektive Einführung von Alkylketten an der C5-Position des bicyclischen Lactams **18** durch Alkylcuprate führt zu den entsprechenden Alkyl-Pyrrolidinonen. Durch anschließende Reduktion mit LiAlH_4 gelangt man zu den zugehörigen Pyrrolidinen [287, 288], die durch Hydrogenolyse in die freien, monosubstituierte 2-Alkylpyrrolidine überführt werden können [288-290].



Nukleophil	Ausbeute (%)	de
MeCu	85	77
<i>n</i> BuCu	95	74
PhCu	32	77

Abb. 2-39: 2-Alkylpyrrolidinsynthese nach [287]

Eine weitere elegante Möglichkeit zur Einführung von Alkylketten an der C2-Position ist die Kondensation von (*R*)-Phenylglycinol (**R-17**) mit 3-Acylpropionsäuren. Bei einer weiteren Reaktion mit LiAlH_4 in Anwesenheit von AlCl_3 wird sowohl der Oxalzolidin-Ring geöffnet als auch die Carbonyl-Gruppe reduziert. Durch eine milde Abspaltung der *N*-Alkylgruppe mit Ammoniumformiat und Palladium/Kohle in Methanol wird das gewünschte 2-Alkylpyrrolidine [288] gewonnen.

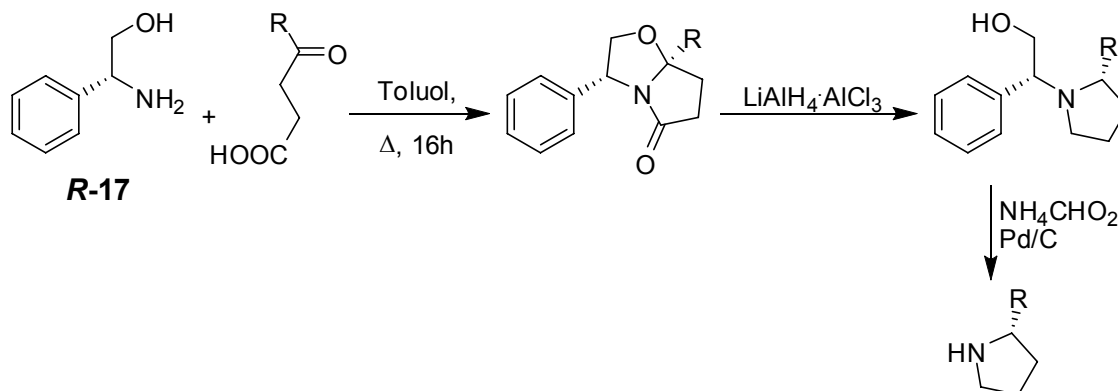


Abb. 2-40: Darstellung von 2-Alkylpyrrolidinen nach [288]

Es ist noch zu erwähnen, dass die R-Gruppe der 4-Ketosäure zur Alkylgruppe am C2 des Pyrrolidin wird und die Reaktion stereoselektiv abläuft und das andere Diastereomer nicht nachgewiesen werden konnte [288].

Falls die Ketosäuren nicht käuflich zu erwerben sind, können sie mit dem Verfahren von *LARSON* dargestellt werden [291]. Dabei wird zunächst γ -Butyrolacton mit Litiumdiisopropylamin in THF unter Trockeneis/Aceton-Kühlung gerührt. Zu dieser Lösung wird Diphenylmethylchlorsilan zugetropft und man bekommt 3-(Methyldiphenylsilyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on [292-295]. Durch *GRIGNARD*-Reaktion kann man dann den gewünschten Rest R einführen und nach Oxidation mit Jones-Reagenz entsteht die gewünschte 4-Ketosäure [296].

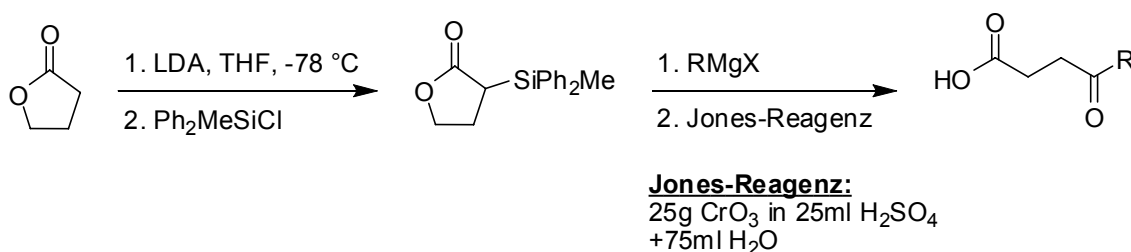
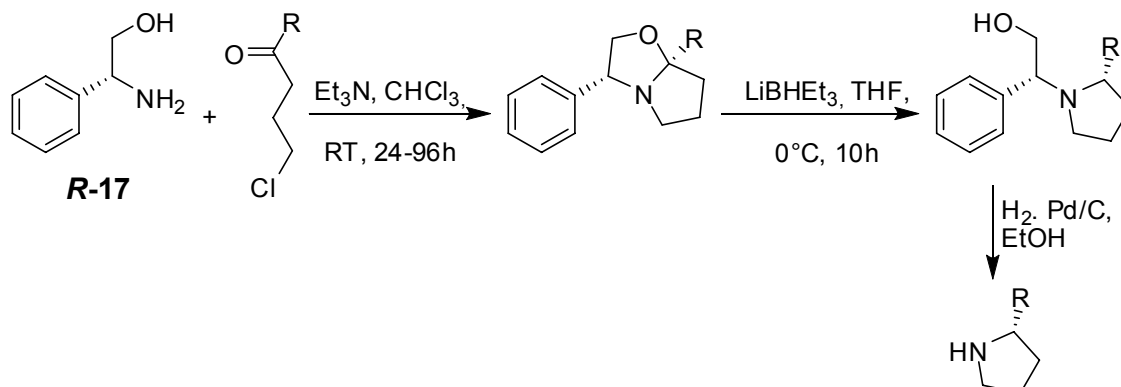


Abb. 2-41: Darstellung von 4-Ketosäuren

Ein ähnliches Verfahren ist von *ANDRES et al.* [297] beschrieben. Dabei wird Phenylglycinol mit γ -Chlorketonen bei Raumtemperatur in Chloroform gerührt. Es bildet sich ein bicyclisches N,O-Ketal, das nach Ringöffnung mit Litiumtriethylhydridoborat

und anschließender Hydrogenolyse über Palladium/Kohle das 2-alkylierte Pyrrolidin mit hoher Stereoselektivität liefert.



Rest R	Oxazolidin		Aminoalkohol		Pyrrolidin
	Ausbeute (%)	de	Ausbeute (%)	de	Ausbeute (%)
R = CH ₃	92	84	67	84	80
R = CH ₂ CH ₃	72	88	84	90	87
R = CH ₂ CH ₂ CH ₃	89	87	77	88	86
R = CH(CH ₃) ₂	60	88	80	88	80
R = CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	84	88	89	90	91
R = CH ₂ CH ₂ Ph	60	87	78	86	84

Abb. 2-42: Darstellung von 2-Alkylpyrrolidinen nach [297]

Die verwendeten γ -Chlorketone können aus 4-Chlorbuttersäurechlorid durch Reaktion mit organometallischen Reagenzien synthetisiert werden [298].

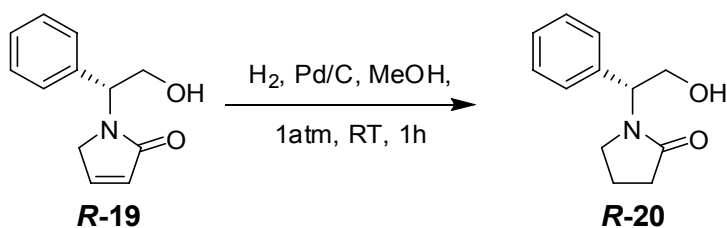
2.2.6.4.2 Darstellung chiraler 3-Alkylpyrrolidine

Auch für die Substitution an der C3-Position gibt es zwar zahlreiche Literaturstellen, die von Pyroglutaminsäure ausgehen [299-305], aber über die Bildung von 3-alkylsubstituierten Pyrrolidinen ist nur wenig bekannt [306-310].

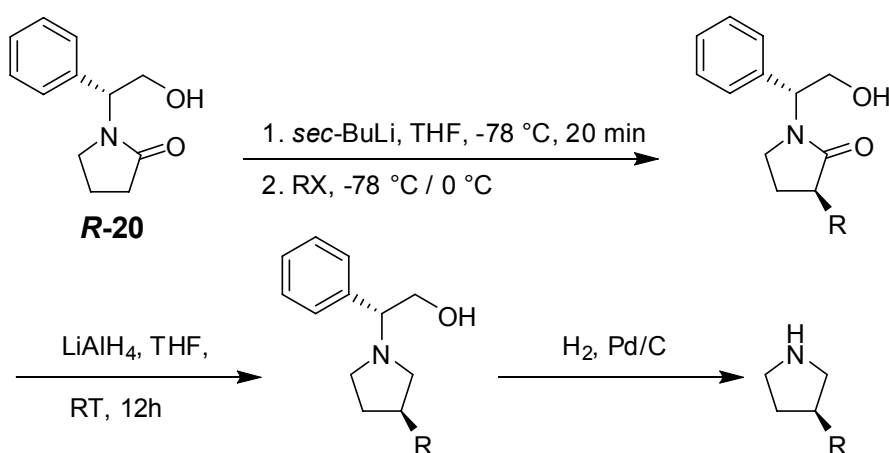
Unter anderem ist für die Alkyl-Substitution an der C3-Position eine mehrstufige Synthese beginnend mit dem chiralen Hilfsstoff (-)-8-Aminomenthol beschrieben. Dabei sind beide Enantiomere allerdings über sehr viele Stufen zugänglich [311].

Es wurde jedoch wieder nach einem Verfahren gesucht, das relativ leicht für viele Substituenten durchzuführen ist. Auch hier ist dies über die Bildung eines monocyclischen Lactams **20** möglich.

Durch Hydrierung des Lactams (*R*)-1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-on (**R-19**) [286] erhält man (*R*)-1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)pyrrolidin-2-on (**R-20**) [312].

Abb. 2-43: Darstellung des monocyclischen Lactams **R-20** nach [312]

Eine Deprotonierung mit *sec*-BuLi und anschließende Zugabe des entsprechenden Alkylhalogenids führt zum 3-substituierte Pyrrolidinon [312]. Nach Aufarbeitung analog den 2-substituierten Pyrrolidinonen erhält man das freie, monosubstituierte 3-Alkylpyrrolidin.



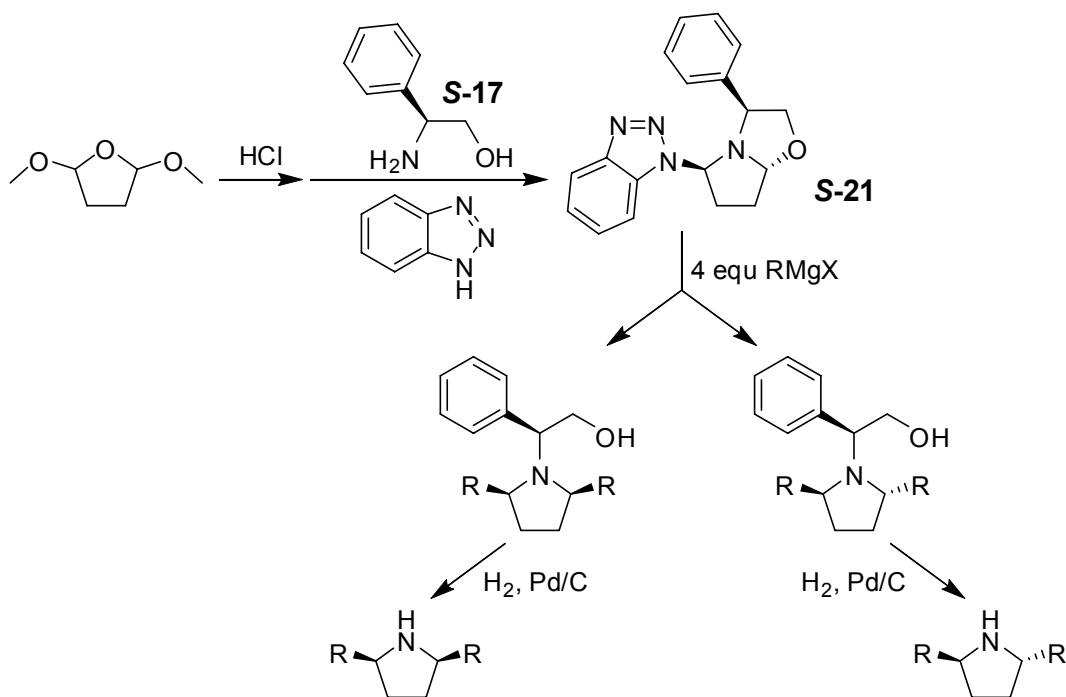
Nukleophil	Ausbeute (%)	de
Mel	87	80
CH ₃ CH ₂ CH ₂ Br	52	90
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Br	60	81
PhBr	83	87

Abb. 2-44: Darstellung monosubstituierter 3-Alkylpyrrolidine

2.2.6.4.3 Darstellung disubstituierter Alkylpyrrolidine

Für die Synthese von 2,3-disubstituierten [313], 3,4-disubstituierten [314] und 4,5-disubstituierten [315] Pyrrolidinen gibt es nur wenig Literatur. Anders ist es für die 2,5-Disubstitution. Bereits *HIGASHIYAMA et al.* konnten 2,5-disubstituierte Pyrrolidine darstellen, allerdings gelang ihnen nur die Einführung von Arylgruppen [290]. Einigen Gruppen gelang die Einführung von Alkylgruppen über zahlreiche Syntheseschritte [316-320], aber erst durch die Versuche von *KATRITZKY et al.* gelang auch die Substitution einfacher Alkylketten an das Pyrrolidin **21** [289].

Durch Bildung des kristallinen Intermediats 5-(1*H*-Benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol **21** erhält man einen guten Ausgangsstoff für die Substitution mit Hilfe von Grignard-Reagenzien, wobei das C2 und C5 dabei dieselbe Reaktivität besitzen. Bei Verwendung von 4 Äquivalenten des Grignard-Reagenz entsteht ein Gemisch aus *cis*-Produkt und *trans*-Produkt in sehr hohen Ausbeuten [289].



Rest R	Ausbeute (%)			Verhältnis <i>cis</i> : <i>trans</i>
	<i>cis</i>	<i>trans</i>	gesamt	
R = Ph	45	45	90	1 : 1
R = CH ₃	57	19	76	3 : 1
R = CH ₂ CH ₂ CH ₃	55	22	77	5 : 2
R = CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	53	17	70	3 : 1
R = CH ₂ CH ₂ Ph	60	30	90	2 : 1

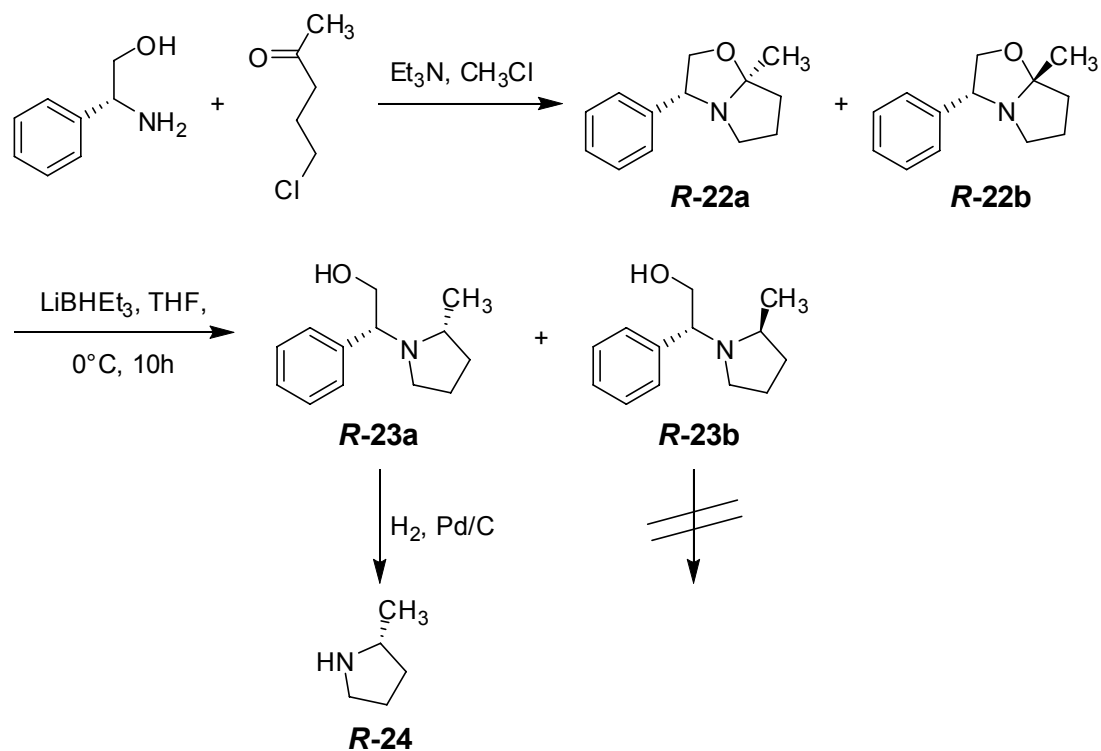
Abb. 2-45: Darstellung von 2,5-disubstituierten Pyrrolidinen nach [289]

2.2.6.4.4 Darstellung von enantiomerenreinem (*R*)-/(*S*)-2-Methylpyrrolidin

Die Darstellung von enantiomerenreinen 2-Methylpyrrolidin erfolgte nach *ANDRÉS* [297].

Die Reaktion von (*R*)-Phenylglycinol (**R-10**) mit 1-Chlor-4-pentanon führte in hohem Diastereomerenüberschuss zu (3*R*,7*aS*)-7*a*-Methyl-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol (**R-22a**). Da eine Trennung der Diastereomeren auf dieser Stufe nicht möglich war, wurde das Gemisch im nächsten Schritt verwendet. Nach reduktiver Ringöffnung mit Lithiumtriethylhydridoborat konnten die diastereomeren Alkohole **R-23a** / **R-23b** mittels Rotationschromatographie am *Chromatotron*® getrennt werden.

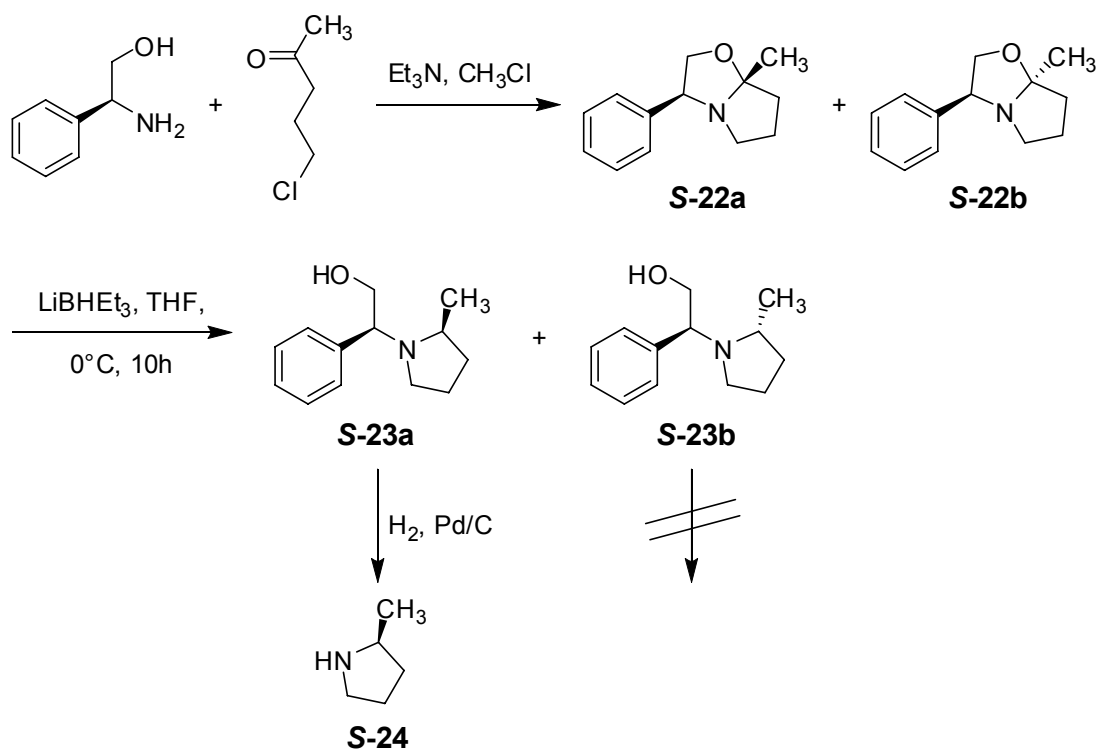
Nach Abspaltung des Phenylglycinols von **R-23a** durch Hydrogenolyse konnte enantiomerenreines (*R*)-2-Methylpyrrolidin (**R-24**) gewonnen werden.



Oxazolidine R-22a/b		Aminoalkohole R-23a/b		Pyrrolidin R-24
Ausbeute (%)	de	Ausbeute (%)	de	Ausbeute (%)
92	79	85	79	80

Abb. 2-46: Gewinnung von (*R*)-2-Methylpyrrolidin **R-24**

Da die Menge an gewonnenen **R-22b** und **R-23b** sehr gering war, wurde die analoge Reaktion zusätzlich mit (S)-Phenylglycinol (**S-10**) durchgeführt. Dadurch wurde enantiomerenreines (S)-3-Methylpyrrolidin (**S-24**) erhalten [297].



Oxazolidine S-22a/b		Aminoalkohole S-23a/b		Pyrrolidin S-24
Ausbeute (%)	de	Ausbeute (%)	de	Ausbeute (%)
87	82	86	83	75

Abb. 2-47: Gewinnung von (S)-2-Methylpyrrolidin **S-24**

2.2.6.5 Darstellung chiraler Alkylpiperidine

Für die Darstellung von (*S*)-2-Methylpiperidin ist eine mehrstufige Synthese beginnend mit natürlicher (*R*)-(+)-Pipicolinsäure beschrieben [321].

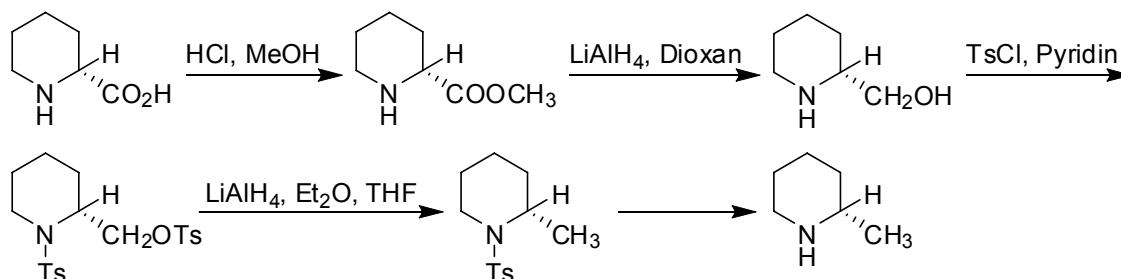


Abb. 2-48: Synthese von (*S*)-2-Methylpiperidin nach [321]

Desweiteren gibt es Syntheserouten, die mit Hilfe teurer Katalysatoren [322, 323] oder über ein chirales Auxiliär [324, 325] die chirale Information in das Molekül einführen.

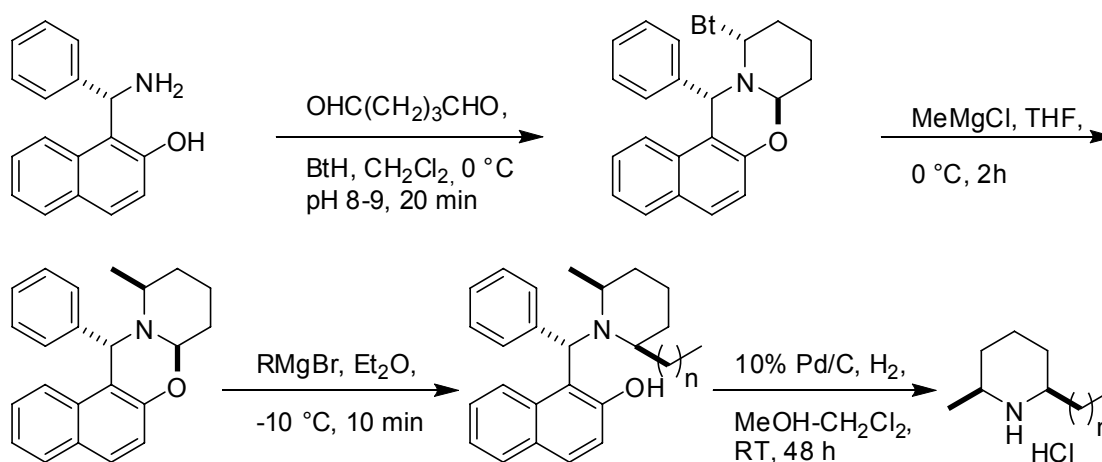


Abb. 2-49: Synthese *trans*-2,6-alkylierter Piperidine mit Hilfe von Betti-Base nach [325]

Doch es wurde auch hier nach einer günstigen und praktikablen Syntheseroute gesucht, über die Alkylgruppen in das Piperidinmolekül eingeführt werden können. Ähnlich wie bei den oben beschriebenen Alkylpyrrolidinen ist dies über die Bildung bicyclischer Lactame möglich [326]. Die Darstellung dieser Lactame kann über verschiedene Wege erfolgen.

Eine neuere Methode geht von einem Pyridon aus, das zunächst teilweise hydriert wird, bevor der Ringschluss erfolgt [327].

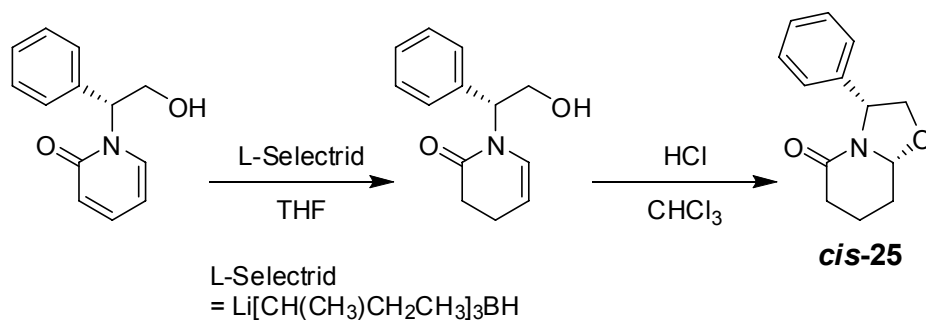


Abb. 2-50: Darstellung des bicyclischen Lactams **cis-25** nach [327]

Die meisten Methoden gehen aber direkt von Phenylglycinestern [328] oder Phenylglycinol [307, 329, 330] aus.

Bei dem Reaktionszyklus nach *AMAT et al.* [329] wird bevorzugt das *cis*-Diastereomer **cis-25** gebildet. Eine anschließende Behandlung mit Trifluoressigsäure oder Salzsäure führt in hohem Überschuss zum *trans*-Diastereomer **trans-25**.

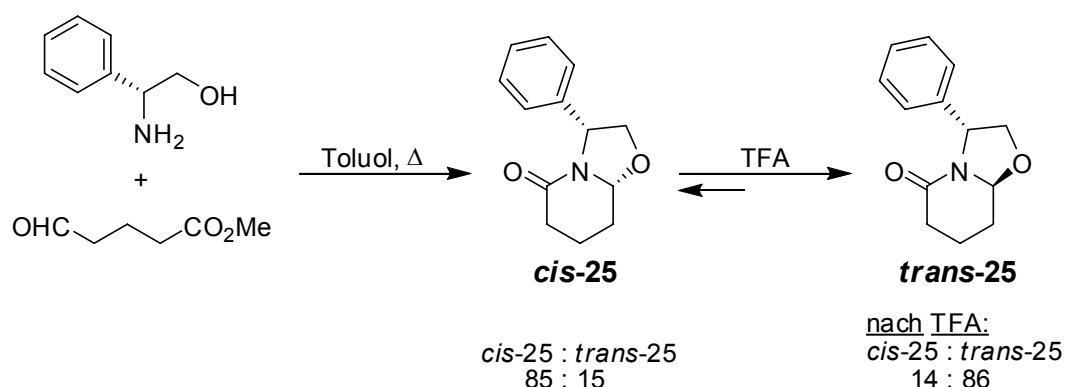
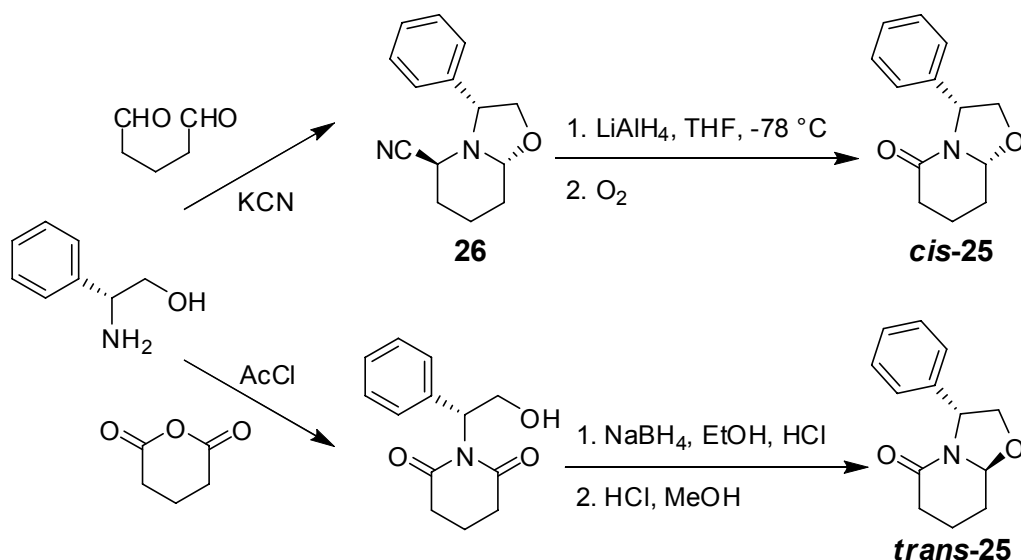
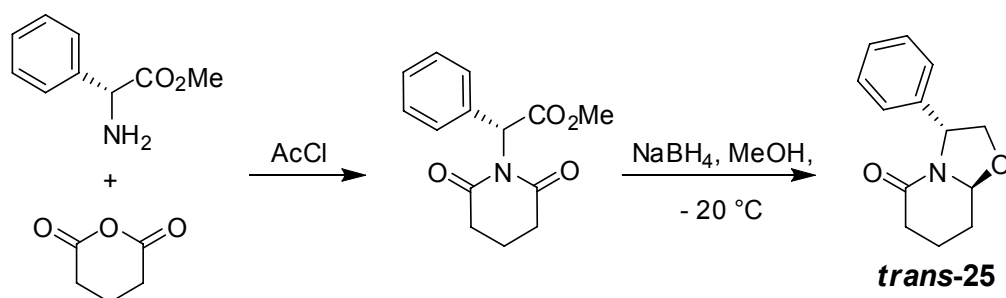


Abb. 2-51: Darstellung der bicyclischen Lactame **25** nach [329]

ROYER und *HUSSON* [330] haben zwei Syntheserouten beschrieben, die selektiv zum *cis*- oder *trans*-Isomer führen. Durch Kondensation von Phenylglycinol mit Glutaraldehyd und Kaliumcyanid zur Cyano-Verbindung **26** und eine anschließende Oxidation gelangt man ausschließlich zu **cis-25**. Bei der Reaktion von Phenylglycinol mit Glutarsäureanhydrid, anschließender partieller Reduktion des Glutarimids und Behandlung mit 1M HCl in Methanol führt nur zu **trans-25**.

Abb. 2-52: Darstellung der bicyclischen Lactame **25** nach [330]

Eine sehr praktikable Methode, das *trans*-Isomer zu erhalten, ist die Darstellung nach *QUIRION* und *HUSSON* [328]. Dabei reagiert Glutarsäureanhydrid mit (*R*)-Phenylglycinmethylester zu einem Imid, das mit NaBH₄ in Methanol ohne den Zusatz von Säure [331] glatt zum *trans*-Isomer reagiert.

Abb. 2-53: Darstellung von *trans*-**25** nach [328]

2.2.6.5.1 Darstellung chiraler 2-Alkylpiperidine

Der Einfachheit halber sind die folgenden Reaktionen nur mit dem einen Enantiomer der Lactame beschrieben, die mit Hilfe von (*R*)-Phenylglycinol gebildet wurden. Die analoge Durchführung der Reaktionen mit dem anderen Enantiomer führt zu den spiegelbildlichen Produkten.

Eine Alkylierung an der C2-Position ist über den cyanosubstituierten Bicyclus **26** möglich. Durch Kondensation von Phenylglycinol mit Glutaraldehyd und anschließender Behandlung mit KCN wird ausschließlich das *trans*-Isomer **26** gebildet.

Nun kann stereoselektiv eine Alkylgruppe an der C2-Position eingeführt werden [332-334]. Dabei bilden sich Epimere an der C6-Position.

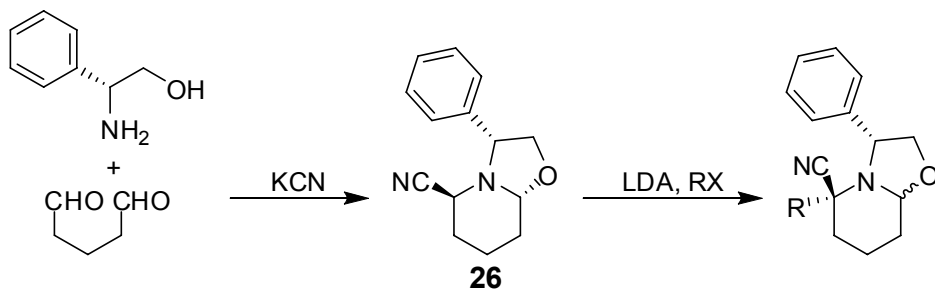


Abb. 2-54: Stereoselektive Einführung einer Alkylgruppe an der C2-Position

Die weitere Verarbeitung kann auf zwei Wegen erfolgen. Eine Eliminierung mit gleichzeitiger Ringöffnung ist direkt über eine Reaktion mit NaBH_4 möglich [332, 334]. Die andere Möglichkeit ist eine selektive Reduktion der Aminonitrilgruppe durch AgNO_3 und NaBH_4 [335] oder AgBF_4 und $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ [332, 334]. Dieses Zwischenprodukt kann für die Einführung einer weiteren Alkylgruppe an der C6-Position verwendet werden [332, 334]. Die Ringöffnung erfolgt am besten durch eine Oxidation mit Hilfe von Brom in einem Zweiphasen-System aus Chloroform und 1N Salzsäure [335]. Durch anschließende Reduktion erhält man wieder den Alkohol [288, 289]. Das freie 2-Alkylpiperidinderivat wird durch Freisetzung mit Hilfe von Wasserstoff und Palladium/Kohle gewonnen.

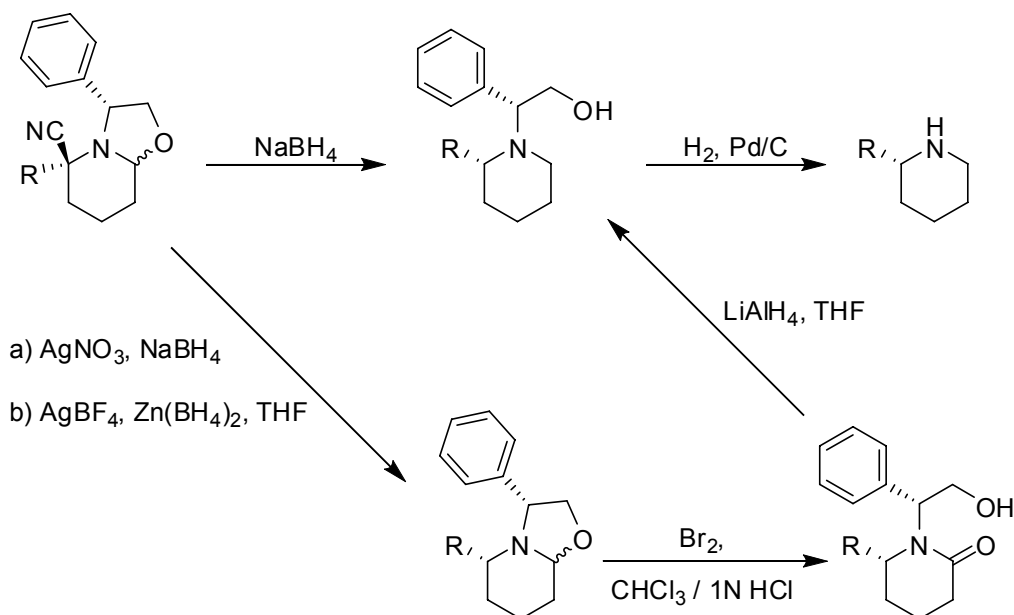


Abb. 2-55: Darstellung von 2-Alkylpiperidinen

Eine weitere Möglichkeit einer Substitution an der C2-Position ist mit Hilfe von Benzotriazol zugänglich. Dabei konnte das bicyclische Lactam **27** gebildet werden, über das verschiedene 2-monosubstituierte oder 2,6-disubstituierte Alkylpiperidine zugänglich sind [336].

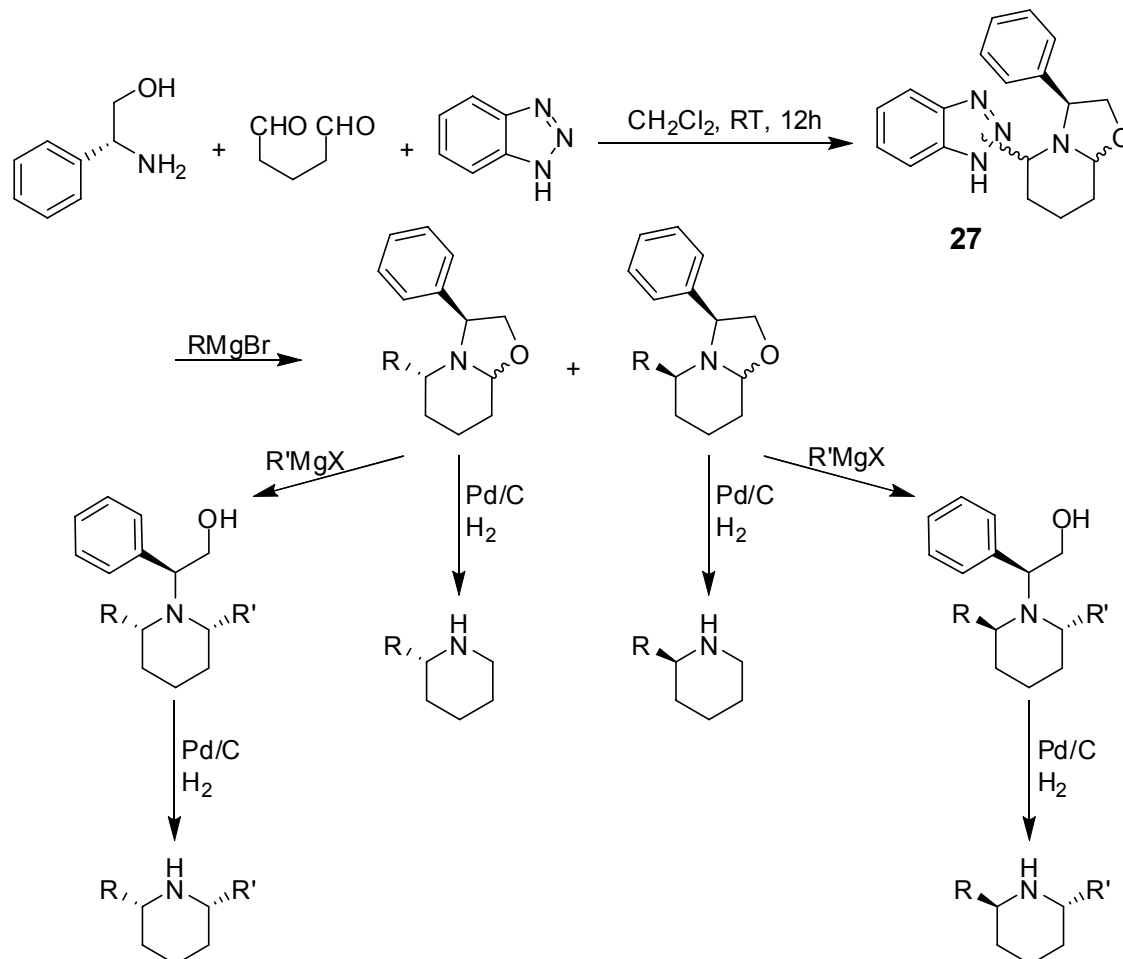
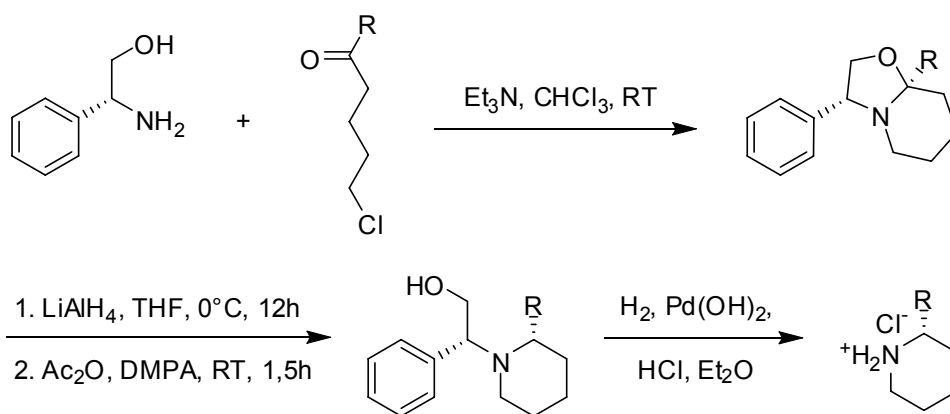


Abb. 2-56: Darstellung verschiedener 2-mono bzw. 2,6-disubstituierter Alkylpiperidine nach [336]

Bei einem anderen Ansatz wird der gewünschte Alkylrest bereits bei der Kondensation mit Phenylglycin in das Molekül eingeführt.

Dies kann wieder analog der 2-Alkylpyrrolidine mit dem Verfahren nach *ANDRÉS* erfolgen [297] (vgl. Abb. 2-57). Als Partner für das Phenylglycinol dienen hier δ -Chlorketone, die leicht aus 5-Chlorpentanoylchlorid mit metallorganischen Reagenzien hergestellt werden können [298].



Rest R	Oxazolidin Ausbeute (%)	de	Aminoalkohol Ausbeute (%)	de	Pyrrolidin Ausbeute (%)
R = CH_3	81	60	90	62	68
R = CH_2CH_3	83	92	89	91	75
R = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	82	92	85	91	73

Abb. 2-57: Darstellung von 2-Alkylpiperidinen nach [297]

Ein ähnliches bicyclisches Lactam entsteht bei der Kondensation von Phenylglycin mit δ -Ketosäuren [307, 337, 338]. Der erhaltene Bicyclus liegt als Diastereomerengemisch vor, das auf dieser Stufe säulenchromatographisch getrennt werden oder gleich als Gemisch reduziert werden kann. Die gewonnenen Alkohole lassen sich ebenfalls leicht trennen. Durch Hydrogenolyse wird das gewünschte 2-Alkylpiperidin freigesetzt.

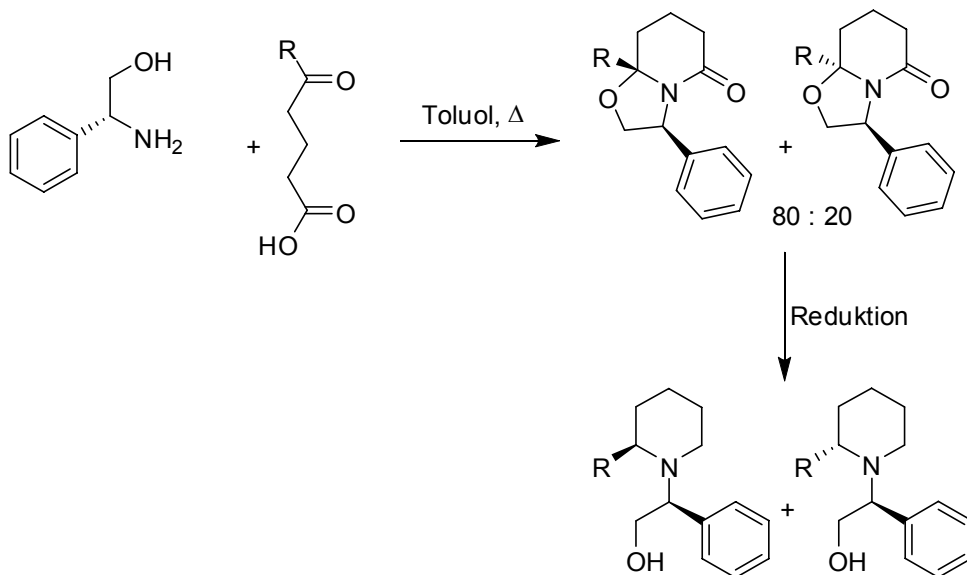


Abb. 2-58: Darstellung chiraler Oxazolidine nach [337]

Daneben sind noch weitere Synthesen beschrieben, die beispielsweise das Piperidin mit photochemischen Reaktionen [339] oder aus *Weinreb*-Amiden [340] aufbauen.

2.2.6.5.2 Darstellung chiraler 3-Alkylpiperidine

Über die Substitution an der C3-Position gibt es nur wenig Literatur. Aber auch hier gelingt die Synthese über Bildung des Lactams **trans-25**. Bei der Synthese von **AMAT** [341] wird die Alkylgruppe direkt an der C3-Position von **trans-25** eingeführt und anschließend der Oxazolidin-Ring geöffnet, bei **MICOUIN** [342] dagegen wird zuerst der Oxazolidin-Ring geöffnet und anschließend erfolgt die Alkylierung. Nach Reduktion und Hydrogenolyse erhält man das gewünschte 3-Alkylpiperidin.

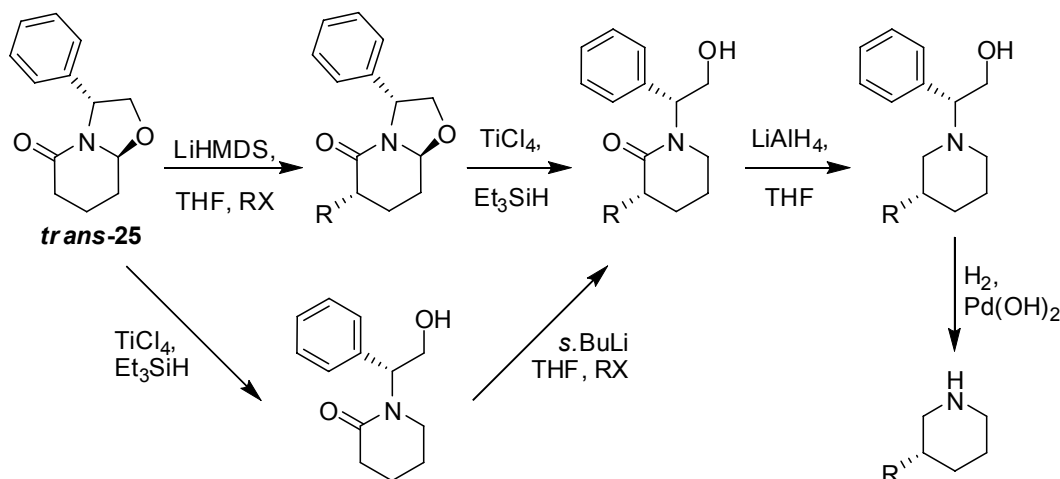


Abb. 2-59: Darstellung von 3-Alkylpiperidinen nach [341, 342]

2.2.6.5.3 Darstellung disubstituierter Alkylpiperidine

Über ähnliche Synthesen wie für 2- bzw. 3-Alkylpiperidine sind auch disubstituierte Piperidine zugänglich.

Beginnend von 2-substituierten Lactamen kann man anschließend eine zusätzliche Alkylgruppe durch Grignard-Reaktion in C6-Position einführen [343, 344]. Abhängig von den Reaktionsbedingungen entstehen *cis*- oder *trans*-2,6-dialkylierte Piperidine.

Beginnend von 3-substituierten Lactamen gelangt man leicht zu 2,3-disubstituierten [345] oder 3,4-disubstituierten [329] Piperidinen. *Cis*-2,4-Dialkylpiperidine sind auch durch eine Alkylierung von 4-Alkylpiperidinen zugänglich [346, 347].

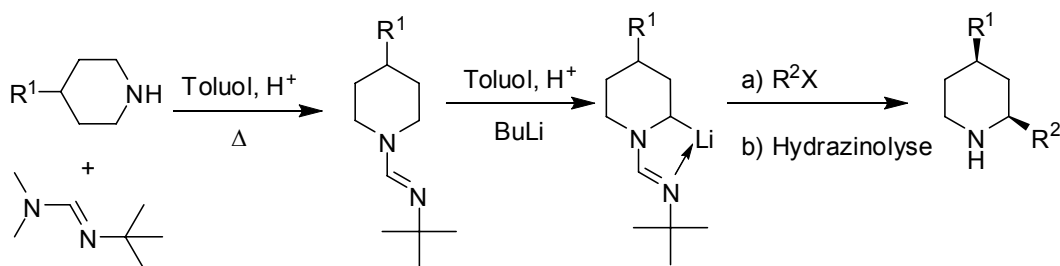


Abb. 2-60: Darstellung von *cis*-2,4-disubstituierten Piperidinen nach [347]

Eine andere Möglichkeit für *trans*-2,6-disubstituierte Piperidine ist eine zusätzliche Einführung von Alkylgruppen in bereits enantiomerenreine 2-Alkylpiperidine [348].

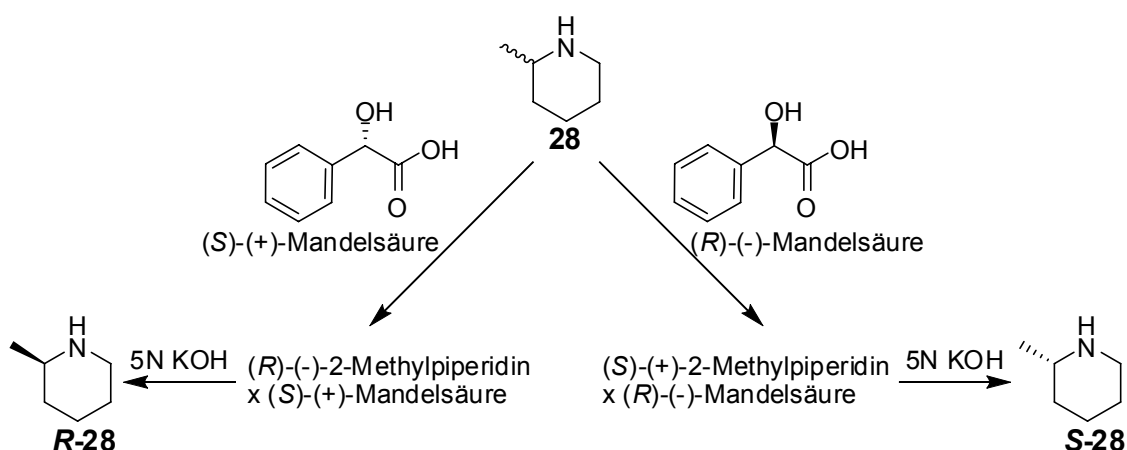
2.2.6.5.4 Darstellung von enantiomerenreinen (*R*)-/(*S*)-2-Methylpiperidin 28

Im Unterschied zu den Methylpyrrolidinen sind (\pm)-2-Methylpiperidin bzw. (\pm)-3-Methylpiperidin preiswert erhältlich. Daher bietet sich eine Racematspaltung mittels fraktionierter Kristallisation an.

Die Trennung von (\pm)-2-Methylpiperidin wurde erstmals 1896 von MARCKWALD [349] mittels Weinsäure beschrieben und von anderen Arbeitsgruppen optimiert [350-352]. Neben Weinsäure kann man auch Dibenzoylweinsäure [271] oder Mandelsäure [353-357] verwenden.

Nach der leicht veränderten Methode von A. KELLER [356, 357] wurden einmal (*R*)-(-)-Mandelsäure und einmal (*S*)-(+)-Mandelsäure in Methanol gelöst und jeweils eine äquimolare Menge von (\pm)-2-Methylpiperidin, gelöst in Diethylether, hinzugegeben.

Dabei fielen zum einen (*S*)-(+)-Mandelsäure / (*R*)-(-)-2-Methylpiperidin und (*R*)-(-)-Mandelsäure / (*S*)-(+)-2-Methylpiperidin als Salze aus. Nach wenigen Umkristallisationen in Methanol/Diethylether konnte ein konstanter Schmelzpunkt und ein konstanter Drehwert ermittelt werden.



	(<i>S</i>)-(+)-Mandelsäure / (<i>R</i>)-(-)-2-Methylpiperidin	(<i>R</i>)-(-)-Mandelsäure / (<i>S</i>)-(+)-2-Methylpiperidin
1. Fällung	Smp.: 117,2 °C	Smp.: 117,8 °C
2. Fällung	Smp.: 118,2 °C	Smp.: 118,4 °C
3. Fällung	$[\alpha]_D^{25} = 67,2^\circ$; Smp.: 120,9 °C	$[\alpha]_D^{25} = -68,2^\circ$; Smp.: 120,3 °C
4. Fällung	$[\alpha]_D^{25} = 73,0^\circ$; Smp.: 121,1 °C	$[\alpha]_D^{25} = -72,6^\circ$; Smp.: 120,9 °C
5. Fällung	$[\alpha]_D^{25} = 73,1^\circ$; Smp.: 121,3 °C	$[\alpha]_D^{25} = -72,9^\circ$; Smp.: 121,2 °C

Abb. 2-61: Darstellung von enantiomerenreinen 2-Methylpiperidinen

Nach alkalischer Freisetzung der Base wurden die erhaltenen Flüssigkeiten durch Destillation gereinigt und dadurch enantiomerenreines (*R*)-2-Methylpiperidin (**R-28**) und (*S*)-2-Methylpiperidin (**S-28**) erhalten.

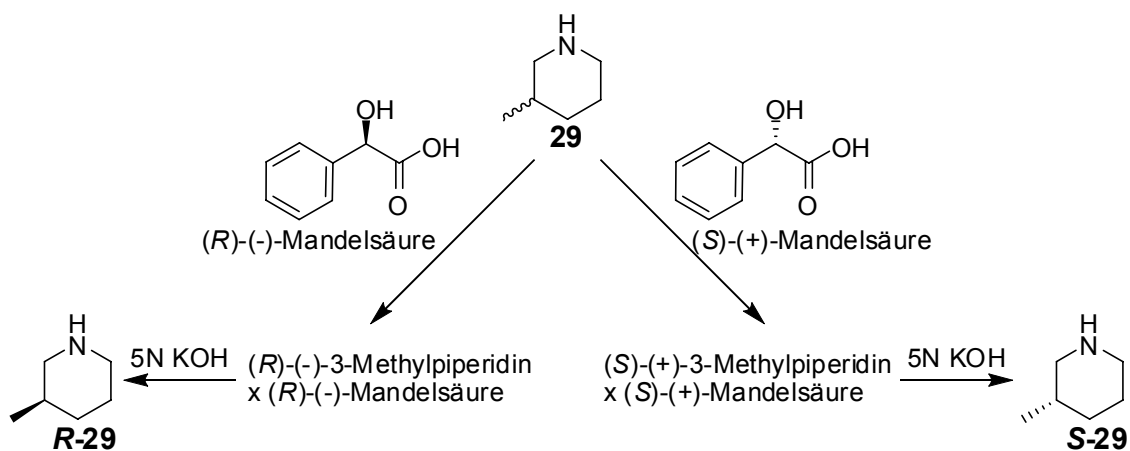
2.2.6.5.5 Darstellung von enantiomerenreinen (*R*)-/(*S*)-3-Methylpiperidin 29

Die Trennung von (\pm)-3-Methylpiperidin mittels Weinsäure wurde erstmals 1894 von *LADENBURGER* beschrieben [358]. Auch andere Autoren arbeiteten mit diesen Verfahren, das nur unzureichende Ergebnisse liefert [359-361].

Durch den Einsatz von Mandelsäure gelang einigen Arbeitsgruppen die Trennung der beiden Enantiomere in hohen Ausbeuten [362-364].

Nach der leicht veränderten Methode von *A. KELLER* [356, 357] wurden die beiden Mandelsäuren in Methanol gelöst und jeweils eine äquimolare Menge von (\pm)-3-Methylpiperidin gelöst in Diethylether hinzugegeben.

Dabei fielen zum einen (*R*)-(-)-Mandelsäure / (*R*)-(-)-3-Methylpiperidin und (*S*)-(+)-Mandelsäure / (*S*)-(+)-3-Methylpiperidin aus. Nach wenigen Umkristallisationen in Methanol/Diethylether konnte ein konstanter Schmelzpunkt und ein konstanter Drehwert ermittelt werden.



	(<i>R</i>)-(-)-Mandelsäure / (<i>R</i>)-(-)-3-Methylpiperidin	(<i>S</i>)-(+)-Mandelsäure / (<i>S</i>)-(+)-3-Methylpiperidin
1. Fällung	Smp.: 116,7 °C	Smp.: 117,8 °C
2. Fällung	Smp.: 119,0 °C	Smp.: 118,4 °C
3. Fällung	$[\alpha]_D^{20} = -56,0^\circ$; Smp.: 122,6 °C	$[\alpha]_D^{20} = +55,2^\circ$; Smp.: 120,3 °C
4. Fällung	$[\alpha]_D^{20} = -57,7^\circ$; Smp.: 123,4 °C	$[\alpha]_D^{20} = +57,3^\circ$; Smp.: 122,9 °C
5. Fällung	$[\alpha]_D^{20} = -58,1^\circ$; Smp.: 123,7 °C	$[\alpha]_D^{20} = +57,9^\circ$; Smp.: 123,2 °C

Abb. 2-62: Darstellung von enantiomerenreinen 3-Methylpiperidinen

Nach alkalischer Freisetzung der Base wurden die erhaltenen Flüssigkeiten durch Destillation gereinigt und dadurch enantiomerenreines (*R*)-3-Methylpiperidin (**R-29**) und (*S*)-3-Methylpiperidin (**S-29**) erhalten.

2.2.6.5.6 Nachweis der Enantiomerenreinheit von 2- bzw. 3-Methylpiperidin

Der Erfolg der Racematspaltungen sollte durch analytische Untersuchungen dokumentiert werden.

Zur Ermittlung der Reinheit der gewonnenen Enantiomere stehen im Prinzip Verfahren wie NMR-Untersuchung mit chiralen Shift-Reagenzien, chromatographische oder elektrophoretische Methoden zur Verfügung.

Normale NMR-Untersuchungen zeigen in der Regel nur Verunreinigungen ab ca. 3-5%. Über die Analyse der ^{13}C -Satelliten-Signale könnten auch Verunreinigungen bis 0,5% ermittelt werden. Dadurch, dass die Signale bei 2- bzw. 3-Methylpiperidin sehr eng beieinander lagen, kam es zu einer Überlagerung der Signale, und so war eine Auswertung der Spektren nicht möglich.

Deshalb sollte die Überprüfung auf chromatographischen oder elektrophoretischen Weg erfolgen.

Auf Stufe der Nukleophile war eine Untersuchung mittels Kapillarelektrophorese aufgrund des Fehlens eines Chromophors nicht möglich. Auch bei Untersuchungen der Endverbindungen gelang trotz der Verwendung verschiedener Säulenmaterialien und langen Analysenzeiten keine zufriedenstellende Trennung der Enantiomere.

Daher wurde auf chromatographische Verfahren zurückgegriffen. Nachdem bei der Kopplung der Nukleophile mit dem Tetrahydrocarbazolon-Derivat **3** keinerlei Möglichkeit zur Racemisierung besteht, kann die Untersuchung sowohl beim Endprodukt als auch auf Stufe der Nukleophile erfolgen.

Die Endprodukte stellten in allen Fällen feste Verbindungen dar, so dass sich hier nur eine Analyse durch HPLC anbietet. Für den Nachweis der Enantiomerenreinheit leicht flüchtiger Amine und Alkohole stellt neben der HPLC auch eine Überprüfung mittel Gaschromatographie eine geeignete Methode dar.

Um die Flüchtigkeit zu erhöhen, die Verbindungen hitzestabiler zu machen oder einfach die Trenneigenschaften zu verbessern, werden in der Gaschromatographie meistens Derivatisierungsprodukte der zu untersuchenden Substanz hergestellt [365]. Für die Derivatisierung von Aminen stehen verschiedene Verfahren wie Silylierungsreaktionen, Acylierungsreaktionen, Alkylierungsreaktionen oder Kondensationsreaktionen zur Verfügung [365]. Da für Methylpiperidine bereits Methoden beschrieben sind, die eine Analyse der trifluoracetylierten Derivate beschreiben [245], wurden die Amine in die trifluoracetylierten Verbindungen überführt [245, 365, 366].

Zur Überprüfung der Methode wurde zunächst racemisches 2- bzw. 3-Methylpiperidin in die entsprechenden TFA-Derivate **TFA-28** und **TFA-29** überführt [367] und sowohl mit NMR als auch GC analysiert.

Für die enantiomerenreinen Verbindungen wurde nach einem einfacheren Verfahren gesucht, durch das auch direkt die Mandelsäuresalze in die TFA-Derivate überführt werden können [368, 369].

Dazu wird 0,1 - 1 mg der Probe in 100 μ l Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 100 μ l Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) wird der Reaktionsansatz 2 Stunden bei 60 °C erhitzt und 10 μ l unverdünnt in den Gaschromatographen injiziert.

Es wurde ein Gaschromatograph HP 5890 Series II (Hewlett Packard, Palo Alto, USA) verwendet. Als stationäre Phase diente eine MN Fused Silica Kapillarsäule Lipodex E (Macherey-Nagel, Düren) mit 50 m Länge und einem Innendurchmesser von 0,25 mm.

Die Enantiomerenreinheit (ee) beträgt bei allen untersuchten Verbindungen mindestens 98,6%.

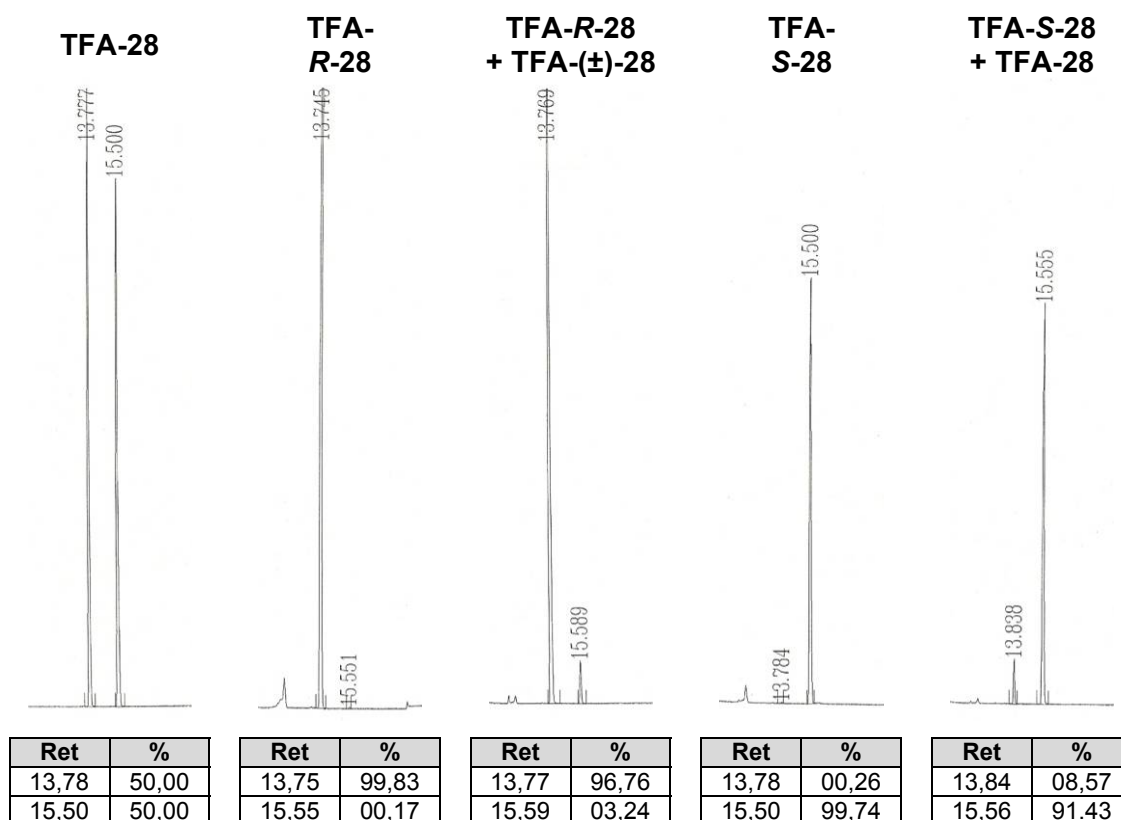


Abb. 2-63: Chromatogramme der trifluoracetylierten Derivate von 2-Methylpiperidin racemisch (**TFA-28**), *R*-Enantiomer (**TFA-R-28**), *S*-Enantiomer (**TFA-S-28**) und Mischungen aus **TFA-28 + TFA-R-28** und **TFA-28 + TFA-S-28**

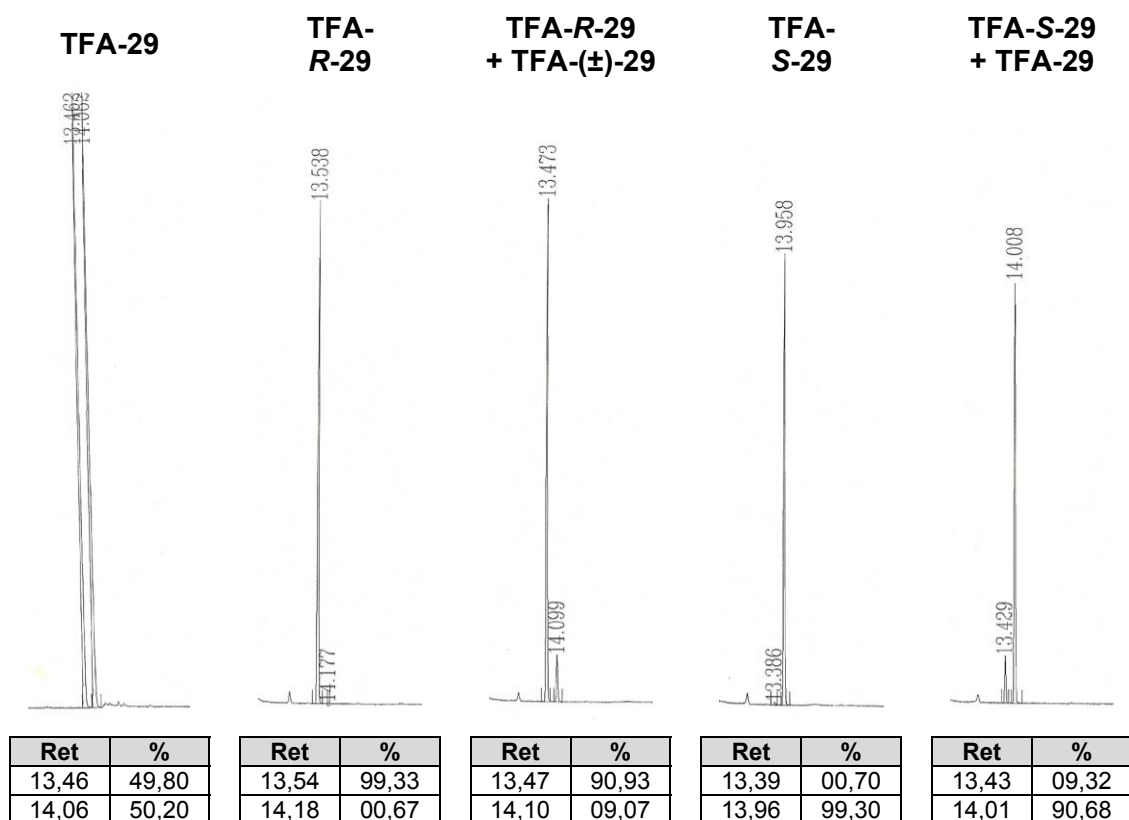


Abb. 2-64: Chromatogramme der trifluoracetylierten Derivate von 3-Methylpiperidin racemisch (**TFA-29**), *R*-Enantiomer (**TFA-R-29**), *S*-Enantiomer (**TFA-S-29**) und Mischungen aus **TFA-29 + TFA-R-29** und **TFA-29 + TFA-S-29**

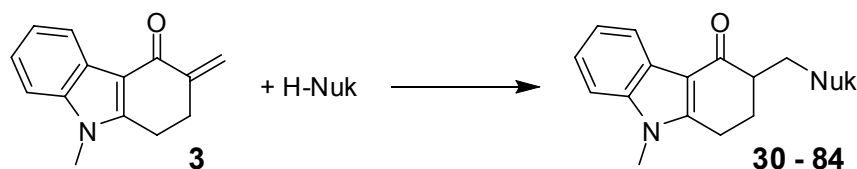
2.3 Darstellung der Serotoninrezeptorliganden

In diesem Kapitel werden die Substanzen beschrieben, die durch Verknüpfung des Tetrahydrocarbazolonbausteins mit den Nukleophilen bzw. der Indolbausteine mit Piperidin erhalten werden.

Mit diesen Verbindungen sollen Struktur-Wirkungsbeziehungen ermittelt werden, die zur besseren Charakterisierung des 5-HT₃-Rezeptors beitragen.

2.3.1 Darstellung der Tetrahydrocarbazolonderivate

Verbindungen dieses Typs wurden in einer *MICHAEL*-analogen Reaktion durch Umsetzung der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung **3** mit dem jeweiligen Nukleophil (H-Nuk) dargestellt [136, 144, 145, 357].


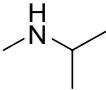
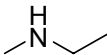
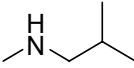
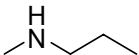

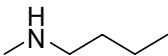
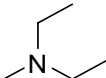
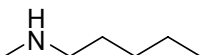
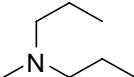


Als ideales Lösungsmittel ermittelte *W. HEIL* in seinen Untersuchungen [136] ein Dioxan-Wasser-Gemisch und er erhielt bei Temperaturen um die 100 °C die besten Ergebnisse. Zudem mussten die Reaktionsansätze sehr konzentrierte Lösungen enthalten, um hohe Ausbeuten zu erhalten [136]. Daher wurde in dieser Arbeit dasselbe Lösungsmittelgemisch verwendet und eine Reaktionstemperatur von 100 °C gewählt. Eine Ausnahme stellten Nukleophile dar, deren Siedepunkte unter 100 °C lagen. Hier wurde die Reaktionstemperatur entsprechend angepasst. Die Reaktionszeiten betrugen je nach Reaktivität der nukleophilen Komponente zwischen 4 und 16 Stunden.

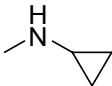
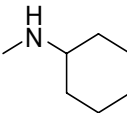
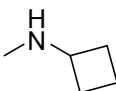
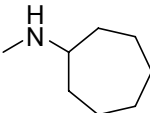
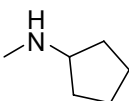
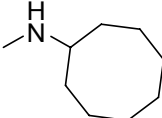
Die Aufarbeitung war meist relativ einfach und die Endverbindungen konnten nach Umkristallisation oder säulenchromatographischer Reinigung in reiner Form gewonnen werden.

Durch den Einsatz achiraler Nukleophile wurde die Endverbindung stets als Racemat erhalten, durch die Verwendung von racemischen Verbindungen wurden stets Gemische aus vier Verbindungen synthetisiert und durch eine Kopplung mit chiralen Verbindungen wurden Diastereomergemische gewonnen.


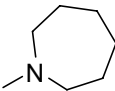
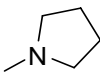
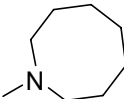
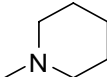
2.3.1.1 Offenkettige Amin-Derivate

Verb.	Nuk	Verb.	Nuk
30		35	
31		36	
32		37	
33		38	
34		39	

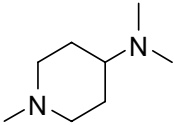
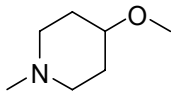
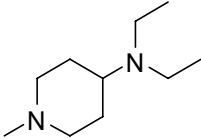
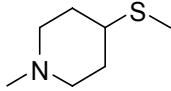
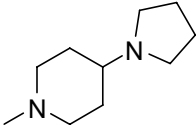
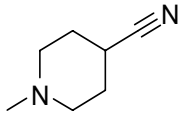
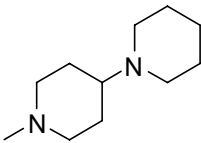
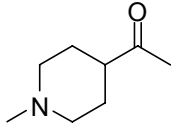
2.3.1.2 Cycloalkylamin-Derivate

Verb.	Nuk	Verb.	Nuk
40		43	
41		44	
42		45	

2.3.1.3 Cyclische Amin-Derivate

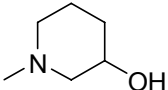
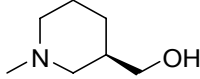
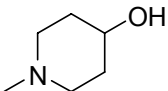
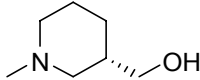
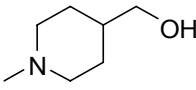
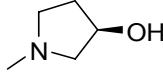
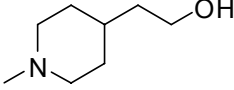
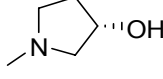
Verb.	Nuk	Verb.	Nuk
46		49	
47		50	
48			

2.3.1.4 Piperidin-Derivate

Verb.	Nuk	Verb.	Nuk
51		55	
52		56	
53		57	
54		58	

2.3.1.5 Hydroxylierte Piperidin- und Pyrrolidin-Derivate

Ziel der Arbeit war unter anderem den Einfluss chiraler Verbindungen auf die Rezeptoraktivität zu untersuchen. Dazu wurden käuflich erworbene, enantiomerenreine Piperidin-3-ylmethanole und Pyrrolidin-3-ole verwendet. Wie oben erwähnt (vgl. 2.2.6.2) entsteht durch die Substitution ein Gemisch diastereomerer Verbindungen, die sich mit normalen präparative Methoden trennen lassen sollten. Jedoch entstanden bei den Verbindungen **63-66** Gemische, die sich bei der Dünnschichtchromatographie in verschiedenen Lösungsmittelkombinationen nicht in verschiedene Banden aufspalten ließen. Auch Versuche einer fraktionierten Kristallisation führten stets zu Mischungen aus beiden Diastereomeren. Daher wurde auf weitere Trennversuche verzichtet und diese Verbindungen als Diastereomerengemische pharmakologisch getestet.

Verb.	Nuk	Verb.	Nuk
59		63	
60		64	
61		65	
62		66	

2.3.1.6 Heterocyclische Derivate

Verb.	Nuk	Verb.	Nuk
67		70	
68		71	
69			

2.3.1.7 Methylpyrrolidin-Derivate

Durch den Einsatz zuvor synthetisierter enantiomerenreiner Methylpyrrolidine (vgl. 2.2.6.4.4) wurden jeweils Diastereomerengemische erhalten. Eine Umsetzung des Tetrahydrocarbazolons **3** mit (*R*)-2-Methylpyrrolidin (***R*-24**) führte zu einem Gemisch der Verbindungen **72** und **73**, durch den Einsatz von (*S*)-2-Methylpyrrolidin (***S*-24**) wurde ein Gemisch der Verbindungen **74** und **75** erhalten.

Die analytische Kontrolle durch Dünnschichtchromatographie zeigte jeweils zwei Banden, die jedoch sehr nahe beieinander lagen. Eine präparative Trennung konnte mittels Säulenchromatographie nicht erfolgreich durchgeführt werden und auch eine Trennung mittels Rotationschromatographie (*Chromatotron*®) führte nur zu unzureichenden Ergebnissen.

Daher wurden die Diastereomeren durch präparative Dünnschichtchromatographie in für die Testung ausreichende Mengen getrennt.

Zur Aufklärung der absoluten Konfiguration wurden versucht, aus den Fraktionen Kristalle zu züchten. Leider waren die gewonnenen Kristalle entweder zu fein oder von einer Beschaffenheit, die keine Röntgenstrukturanalyse zuließ, daher wurde zur Beschreibung der einzelnen Fraktionen die Einteilung analog den 2-Methylpiperidin-Derivaten durchgeführt.

Verb.		Verb.	
72		74	
73		75	

2.3.1.7.1 Spektrendiskussion von

(*R*)-9-Methyl-3-(((*S*)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on (74)2.3.1.7.1.1 Interpretation des ^1H -NMR-Spektrum von 74

Zunächst sind die Lösungsmittelpeaks bei $\delta_{\text{H}} = 3,57$ ppm von Dioxan, bei $\delta_{\text{H}} = 3,32$ ppm für H_2O und bei $\delta_{\text{H}} = 2,50$ ppm für DMSO erkennbar.

Im aromatischen Bereich sind zwei Dupletts bei $\delta_{\text{H}} = 7,99$ ppm (1H) und $\delta_{\text{H}} = 7,52$ ppm (1H) und zwei Multipletts bei $\delta_{\text{H}} = 7,23$ ppm (1H) und $\delta_{\text{H}} = 7,18$ ppm (1H) zu sehen. Wobei die Dupletts wahrscheinlich von den Protonen der Kohlenstoffe C5 und C8 und die Multipletts von den Protonen der Kohlenstoffe C7 und C6 stammen.

Das Molekül lässt für das Singulett bei $\delta_{\text{H}} = 3,72$ ppm (3H) nur eine Zuordnung zu *cH*-9 und für das Duplett bei $\delta_{\text{H}} = 1,03$ ppm (3H) eine Zuordnung zu den Protonen der 2'- CH_3 -Gruppe zu. Alle weiteren Protonen können bis hierhin nicht direkt zugeordnet werden.

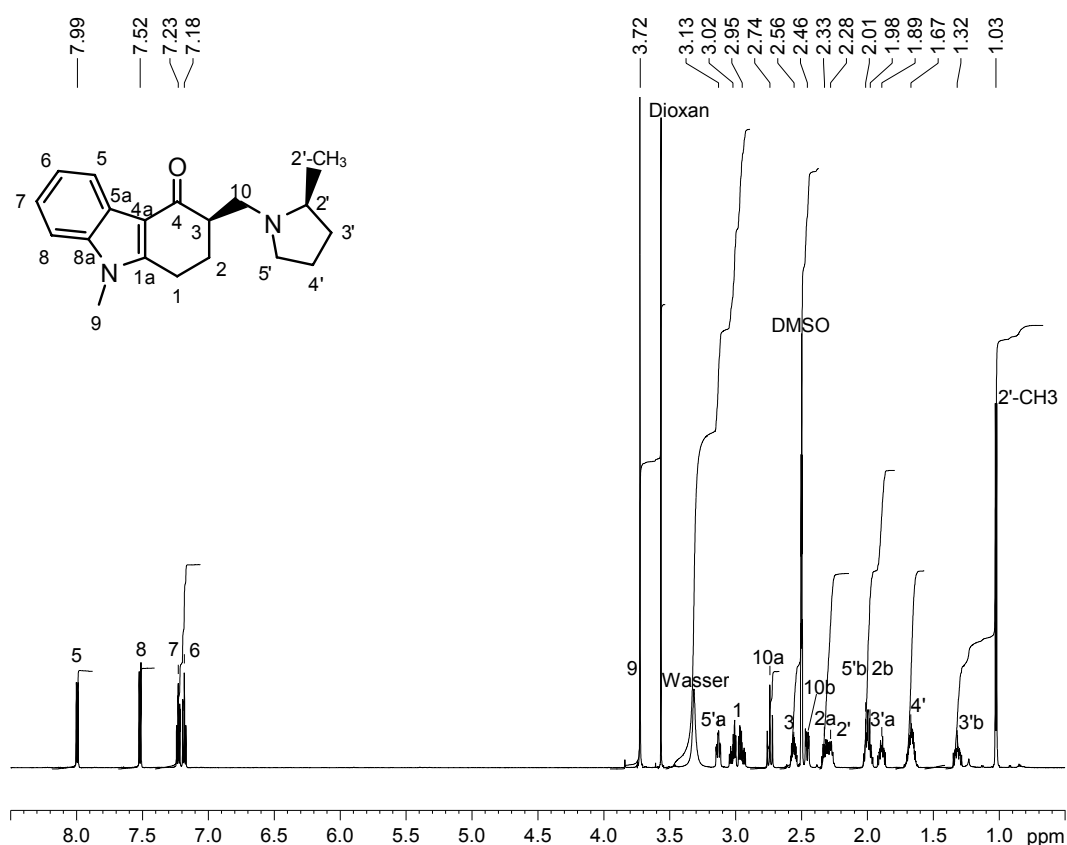


Abb. 2-65: ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **74**, aufgenommen in DMSO-d_6

2.3.1.7.1.2 Interpretation des ^{13}C -NMR-Spektrum von 74

Die Signale von $\delta_{\text{C}} = 40,04$ ppm bis $\delta_{\text{C}} = 39,09$ ppm kommen vom Lösungsmittel DMSO.

Im Vergleich mit anderen Spektren gehört das Signal bei $\delta_{\text{C}} = 194,02$ ppm zum Kohlenstoff C4 mit Ketofunktion.

C4 (-/194,02) ✓

Die acht Signale im Bereich von $\delta_{\text{C}} = 152,55$ ppm bis $\delta_{\text{C}} = 110,10$ ppm sind den aromatischen Kohlenstoffatomen zuzuordnen.

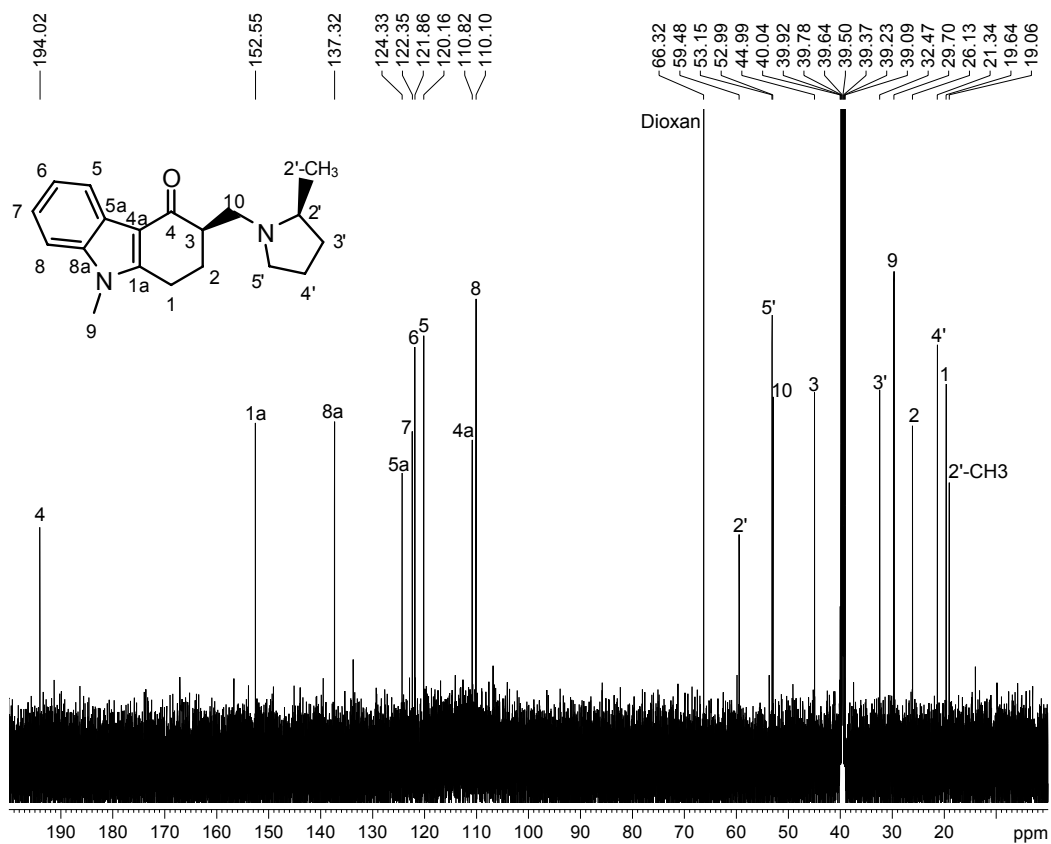


Abb. 2-66: ^{13}C -NMR-Spektrum (600 MHz) der Verbindung 74, aufgenommen in DMSO- d_6

2.3.1.7.1.3 Interpretation der zweidimensionalen Spektren von 74

Für eine genauere Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoff-Signale werden zweidimensionale Spektren benötigt.

Bei HSQC-Spektren (**H**eteronuclear **S**ingle **Q**uantum **C**oherence) werden nur Signale von direkt gebundenen C (N, ...)- und H-Atomen registriert. Bei HSQC-Spektren sind zudem anhand der Musterung CH₂-Gruppen (gestrichelte Linie) von CH- bzw. CH₃-Gruppen (durchgezogene Linie) unterscheidbar.

In HMBC-Spektren (**H**eteronuclear **M**ultiple **B**ond **C**orrelation) sind Korrelationen über mehrere Bindungen, z.B. zwischen ¹³C (¹⁵N, ...)- und ¹H-Atomen sichtbar. Je nach Aufnahmetechnik werden in verschiedenen Ebenen die Korrelationen zum Nachbarn, zum übernächsten Nachbarn oder noch einen Nachbarn weiter aufgezeichnet. In den vorgestellten Spektren sind vornehmlich die Korrelationen eines Kohlenstoffatoms zu den Protonen seines Über-Nachbarn sichtbar.

In einem homonuklearen COSY-Spektrum (**C**orrelated **S**pectroscop**Y**) werden skalare Spin-Spin-Kopplungen der Protonen mit den Protonen des Nachbar-Kohlenstoffes aufgezeichnet.

Zunächst zeigt das HSQC-Spektrum (vgl. Abb. 2-67) im Bereich von $\delta_C = 160$ ppm bis $\delta_C = 100$ ppm acht Kohlenstoff-Signale, wobei davon die Signale bei $\delta_C = 152,55$ ppm, $\delta_C = 137,32$ ppm, $\delta_C = 124,33$ ppm und $\delta_C = 110,82$ ppm kein Protonen-Signal besitzen, und folglich zu quartären Kohlenstoffen gehören (C1a, C4a, C5a, C8a).

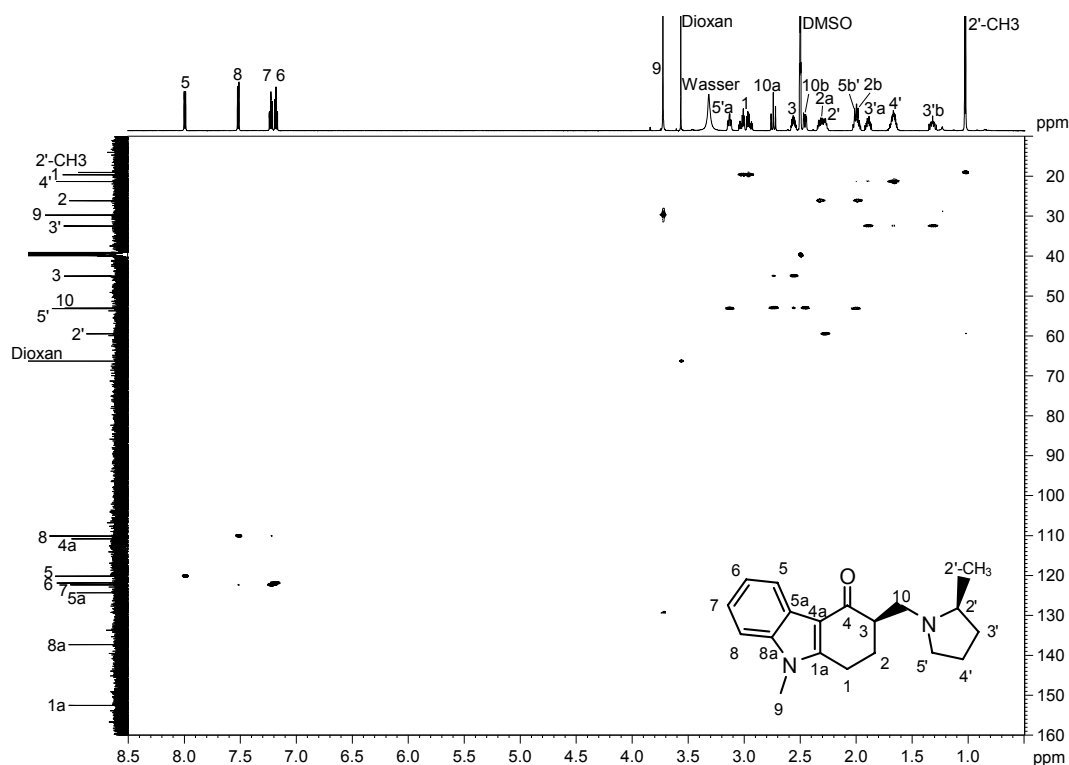


Abb. 2-67: HSQC-Spektrum (600 MHz) der Verbindung 74, aufgenommen in DMSO-d₆

Die restlichen Signale bei $\delta_{\text{C}} = 122,35$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 121,86$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 120,16$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 110,10$ ppm besitzen jeweils ein zugehöriges Protonen-Signal (vgl. Abb. 2-68).

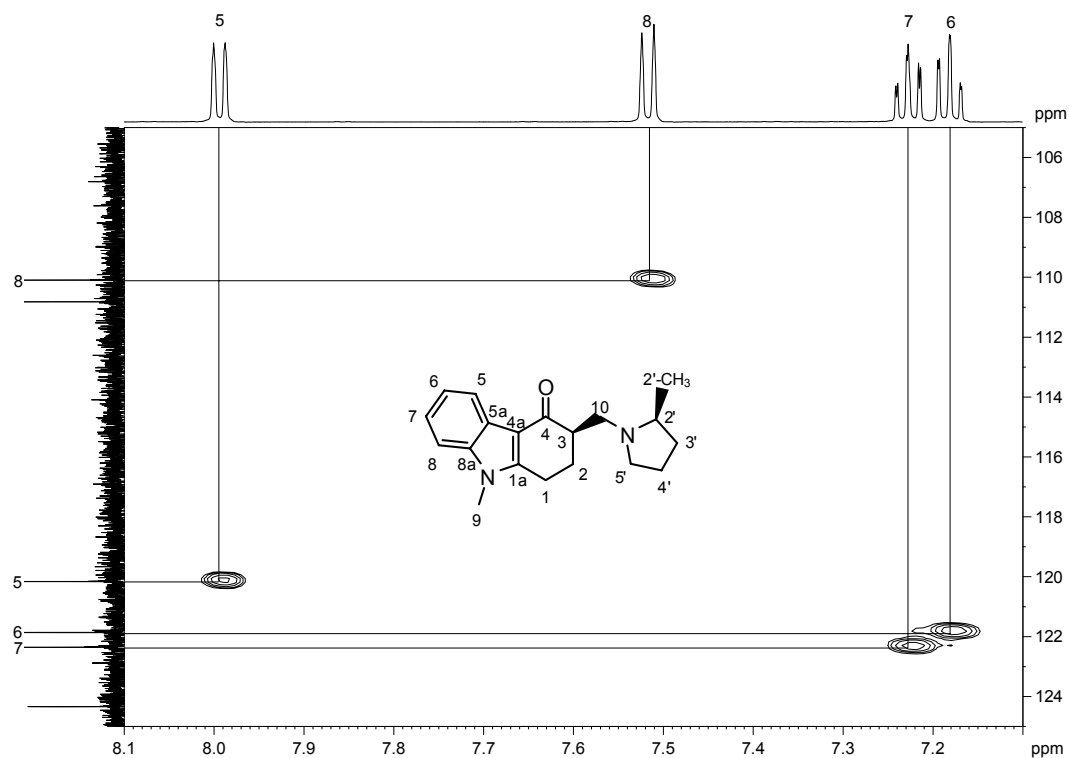


Abb. 2-68: Ausschnitt aus dem HSQC-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **74** im Bereich $\delta_{\text{H}} = 8,1\text{-}7,1$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 125\text{-}105$ ppm

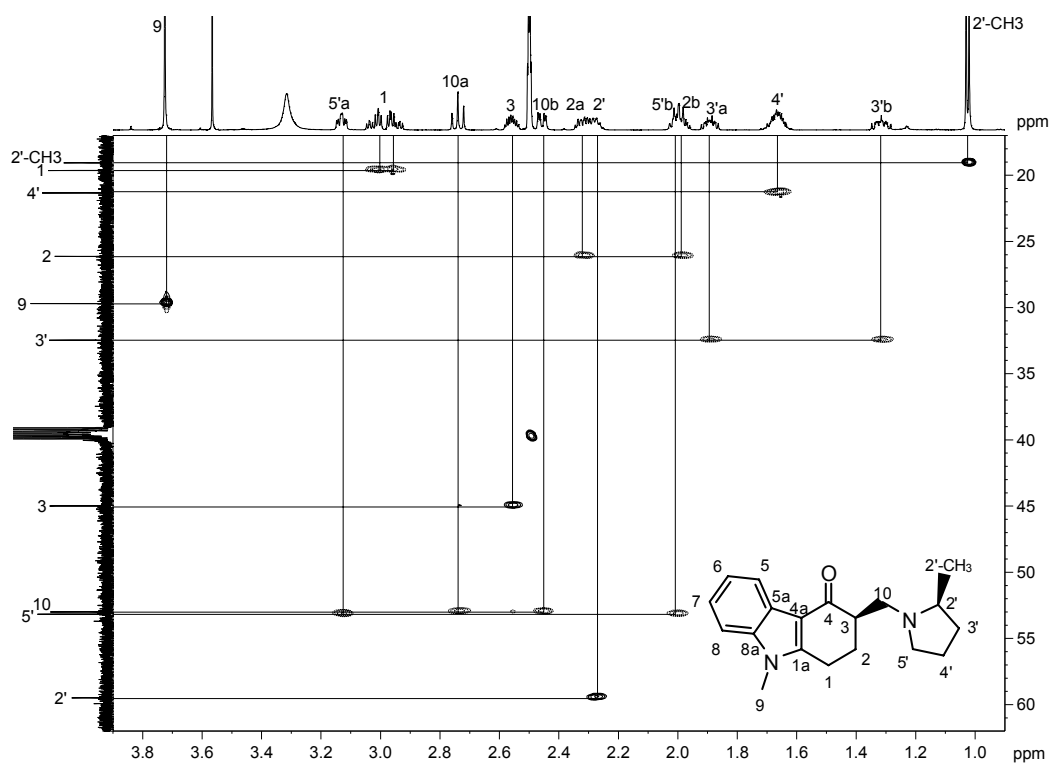


Abb. 2-69: Ausschnitt aus dem HSQC-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **74** im Bereich $\delta_{\text{H}} = 3,9\text{-}0,9$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 62\text{-}17$ ppm

In Abb. 2-69 wird das Singulett bei $\delta_{\text{H}} = 3,72$ ppm (*cH*-9) dem Signal bei $\delta_{\text{C}} = 29,70$ ppm sowie das Protonen-Duplett (3H) der 2'-CH₃-Gruppe bei $\delta_{\text{H}} = 1,03$ ppm dem Signal bei $\delta_{\text{C}} = 19,06$ ppm zugewiesen. Desweiteren sind zwei Signale bei $\delta_{\text{C}} = 59,48$ ppm und bei $\delta_{\text{C}} = 44,99$ ppm erkennbar, die entweder zu einer CH₃-Gruppe oder zu einem CH gehören. Im Molekül trifft dies nur noch für die Kohlenstoffe C3 und C2' zu.

C4 (-/194,02), C9 (3,72/29,70), 2'-CH₃ (1,03/19,06) ✓

Darüber hinaus erfolgt durch das HSQC eine Zuordnung der Protonen zu den jeweiligen Kohlenstoffatomen.

Im HMBC-Spektrum sind die Korrelationen eines Kohlenstoffes zu den Protonen seines Über-Nachbarn zu erkennen. In Abb. 2-70 zeigt der Kohlenstoff C4 ($\delta_{\text{C}} = 194,02$ ppm) Korrelationen mit Protonen bei $\delta_{\text{H}} = 2,74$ ppm (1H), $\delta_{\text{H}} = 2,33$ ppm (1H) und $\delta_{\text{H}} = 1,98$ ppm (1H). Dafür kommen nur Protonen der Kohlenstoffe C2 und C10 in Frage.

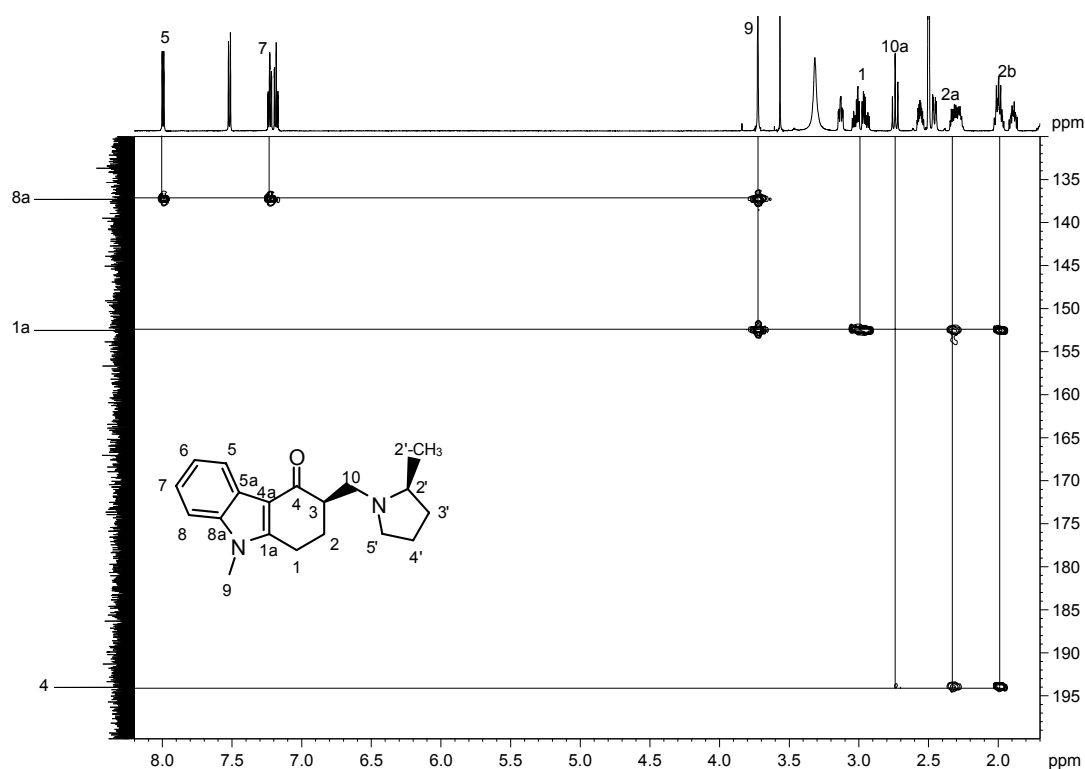


Abb. 2-70: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **74** im Bereich $\delta_{\text{H}} = 8,2\text{--}1,7$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 200\text{--}130$ ppm

Die beiden quartären Kohlenstoffe (vgl. Abb. 2-67) bei $\delta_{\text{C}} = 152,55$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 137,32$ ppm koppeln mit *cH*-9 ($\delta_{\text{H}} = 3,72$ ppm) und müssen folglich die Kohlenstoffe C1a und C8a sein. Darüber hinaus koppelt der Kohlenstoff bei $\delta_{\text{C}} = 137,32$ ppm nur mit Protonen aus dem aromatischen Bereich ($\delta_{\text{H}} = 7,99$ ppm (1H), $\delta_{\text{H}} = 7,23$ ppm (1H)) und der Kohlenstoff bei $\delta_{\text{C}} = 152,55$ ppm mit zwei Protonen

($\delta_{\text{H}} = 3,02$ ppm; $\delta_{\text{H}} = 2,95$ ppm) und zwei Protonen ($\delta_{\text{H}} = 2,33$ ppm; $\delta_{\text{H}} = 1,98$ ppm), welche auch vom Kohlenstoff C4 gesehen werden. Mit diesen Erkenntnissen in Verbindung mit dem HSQC (vgl. Abb. 2-69) kommt man zu folgender Zuordnung:

C4 (-/194,02), C9 (3,72/29,70), 2'-CH₃ (1,03/19,06),
C1a (-/152,55), C2 (2,33;1,98/26,13), C8a (-/137,32) ✓

Der Kohlenstoff C8a ($\delta_{\text{C}} = 137,32$) sieht zwei Protonen ($\delta_{\text{H}} = 7,99$ ppm; $\delta_{\text{H}} = 7,23$ ppm), wobei die Signalaufspaltung und die chemischen Verschiebung das Signal bei $\delta_{\text{H}} = 7,99$ ppm dem Kohlenstoff C5 und das Signal bei $\delta_{\text{H}} = 7,23$ ppm dem Kohlenstoff C7 zuordnet.

Die quartären Kohlenstoffen bei $\delta_{\text{C}} = 124,33$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 110,82$ ppm koppeln im HMBC-Spektrum (vgl. Abb. 2-71) mit Protonen im aromatischen Bereich. Nachdem zwei der vier quartären Kohlenstoffe bereits zugeordnet sind (C1a, C8a), bleiben nur noch die Kohlenstoff C4a und C5a übrig. Für das Signal bei $\delta_{\text{C}} = 124,33$ ppm sind nur Korrelationen im aromatischen Bereich ($\delta_{\text{H}} = 7,54$ ppm; $\delta_{\text{H}} = 7,18$ ppm; $\delta_{\text{H}} = 7,99$ ppm) erkennbar. Das Signal bei $\delta_{\text{C}} = 110,82$ ppm hingegen zeigt nur eine Korrelation im aromatischen Bereich ($\delta_{\text{H}} = 7,99$ ppm) und zwei weitere im aliphatischen Bereich ($\delta_{\text{H}} = 3,02$ ppm; $\delta_{\text{H}} = 2,95$ ppm), welche zum Kohlenstoff C1 gehören sollten.

C1a (-/152,55), C2 (2,33;1,98/26,13), C4 (-/194,02), C8a (-/137,32), C9 (3,72/29,70), 2'-CH₃ (1,03/19,06), **C4a (-/110,82), C5a (-/124,33) ✓**

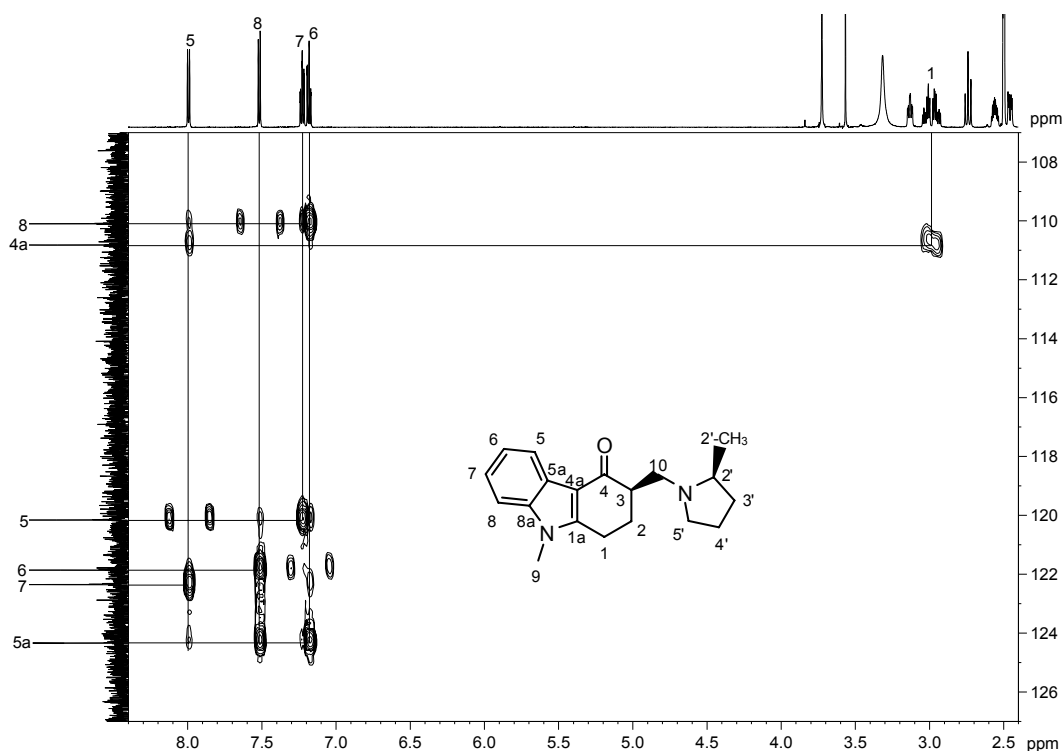


Abb. 2-71: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **74**
 im Bereich $\delta_{\text{H}} = 8,4\text{-}2,4$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 127\text{-}107$ ppm

Wie bereits erwähnt, koppelt der Kohlenstoff C8a mit Protonen bei $\delta_{\text{H}} = 7,99$ ppm und $\delta_{\text{H}} = 7,23$ ppm und der Kohlenstoff C4a nur mit einem Proton bei $\delta_{\text{H}} = 7,99$ ppm (vgl. Abb. 2-71). Damit wird das Proton bei $\delta_{\text{H}} = 7,99$ ppm dem Kohlenstoff C5 zugewiesen und mit Hilfe des HSQC (vgl. Abb. 2-68) das entsprechende Kohlenstoff-Signal bei $\delta_{\text{C}} = 120,16$ ppm ermittelt. Dieses Kohlenstoff-Signal koppelt wiederum deutlich mit dem Signal bei $\delta_{\text{H}} = 7,23$ ppm, was auf den Kohlenstoff C7 deutet. Über das HSQC (vgl. Abb. 2-68) wird dem *cH*-7 das Kohlenstoff-Signal bei $\delta_{\text{C}} = 122,35$ ppm zugeordnet.

C1a (-/152,55), C2 (2,33;1,98/26,13), C4 (-/194,02), C4a (-/110,82), C5a (-/124,33), C8a (-/137,32), C9 (3,72/29,70), 2'-CH₃ (1,03/19,06),

C5 (7,99/120,16), C7 (7,23/122,35) ✓

Im aromatischen Bereich des COSY-Spektrum (vgl. Abb. 2-72) ist eine deutliche Wechselwirkung des *cH*-5 ($\delta_{\text{H}} = 7,99$ ppm) mit einem Proton bei $\delta_{\text{H}} = 7,18$ ppm zu erkennen, was auf das *cH*-6 deutet.

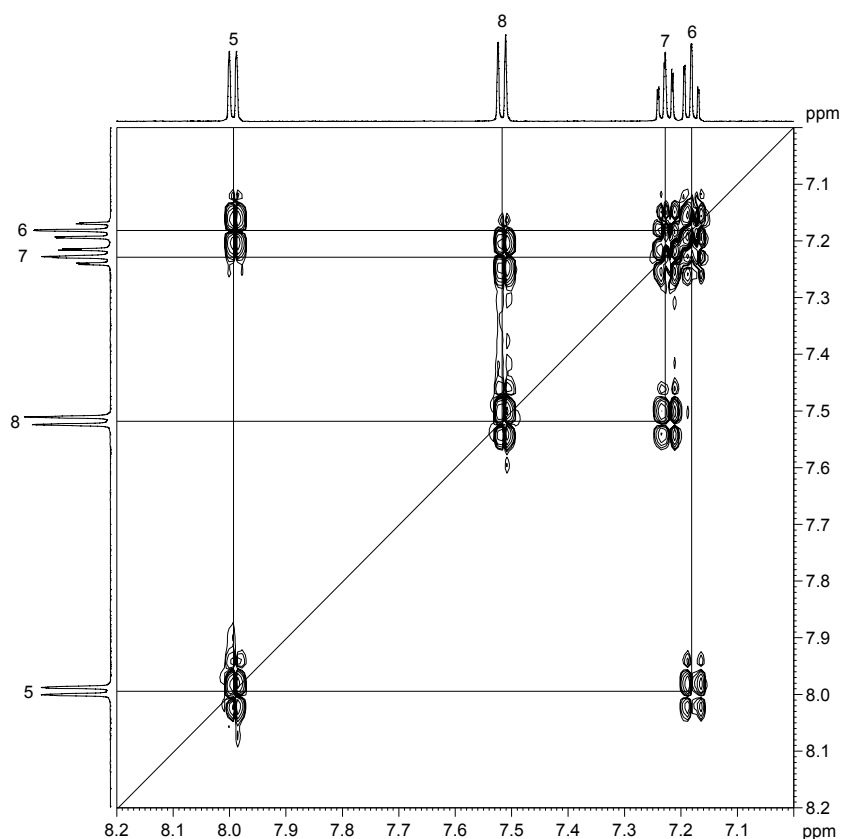


Abb. 2-72: Ausschnitt aus dem COSY-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **74** im Bereich $\delta_{\text{H}} = 8,2\text{-}7,0$ ppm

Das *cH*-7 ($\delta_{\text{H}} = 7,23$ ppm) zeigt eine Kopplung mit Signalen bei $\delta_{\text{H}} = 7,52$ ppm und $\delta_{\text{H}} = 7,18$ ppm. Da das Signal bei $\delta_{\text{H}} = 7,18$ ppm mit *cH*-5 und *cH*-7 koppelt, handelt es

sich um das cH -6 und bei dem Signal bei $\delta_H = 7,52$ ppm um das cH -8. Die Zuordnung der Kohlenstoff-Signalen erfolgt im HSQC (vgl. Abb. 2-68):

C1a (-/152,55), C2 (2,33;1,98/26,13), C4 (-/194,02), C4a (-/110,82), C5 (7,99/120,16), C5a (-/124,33), C7 (7,23/122,35), C8a (-/137,32), C9 (3,72/29,70), 2'-CH₃ (1,03/19,06), **C6 (7,18/121,86), C8 (7,52/110,10) ✓**

In Abb. 2-70 ist für den Kohlenstoff C4 ($\delta_C = 194,02$ ppm) neben den Korrelationen zu den cH -2 ($\delta_H = 2,33$ ppm; $\delta_H = 1,98$ ppm) zusätzlich eine Kopplung zu einem Proton bei $\delta_H = 2,74$ ppm ersichtlich, welches nur zum Kohlenstoff C10 gehören kann.

Weiterhin sind für den Kohlenstoff C1a neben einer Wechselwirkung mit den cH -9 ($\delta_H = 3,72$ ppm) und den cH -2 ($\delta_H = 2,33$ ppm; $\delta_H = 1,98$ ppm) noch Korrelationen mit Signalen bei $\delta_H = 3,02$ ppm (1H) und $\delta_H = 2,95$ ppm (1H) erkennbar, welche nur vom Kohlenstoff C1 stammen können. Mit Hilfe des HSQC (vgl. Abb. 2-69) erfolgt eine erneute Zuordnung:

C1a (-/152,55), C2 (2,33;1,98/26,13), C4 (-/194,02), C4a (-/110,82), C5 (7,99/120,16), C5a (-/124,33), C6 (7,18/121,86), C7 (7,23/122,35), C8 (7,52/110,10), C8a (-/137,32), C9 (3,72/29,70), 2'-CH₃ (1,03/19,06), **C1 (3,02;2,95/19,64), C10 (2,74;2,46/52,99) ✓**

In Abb. 2-69 wurden die Signale bei $\delta_C = 59,48$ ppm und bei $\delta_C = 44,99$ ppm für die Kohlenstoffe C3 und C2' vorgesehen.

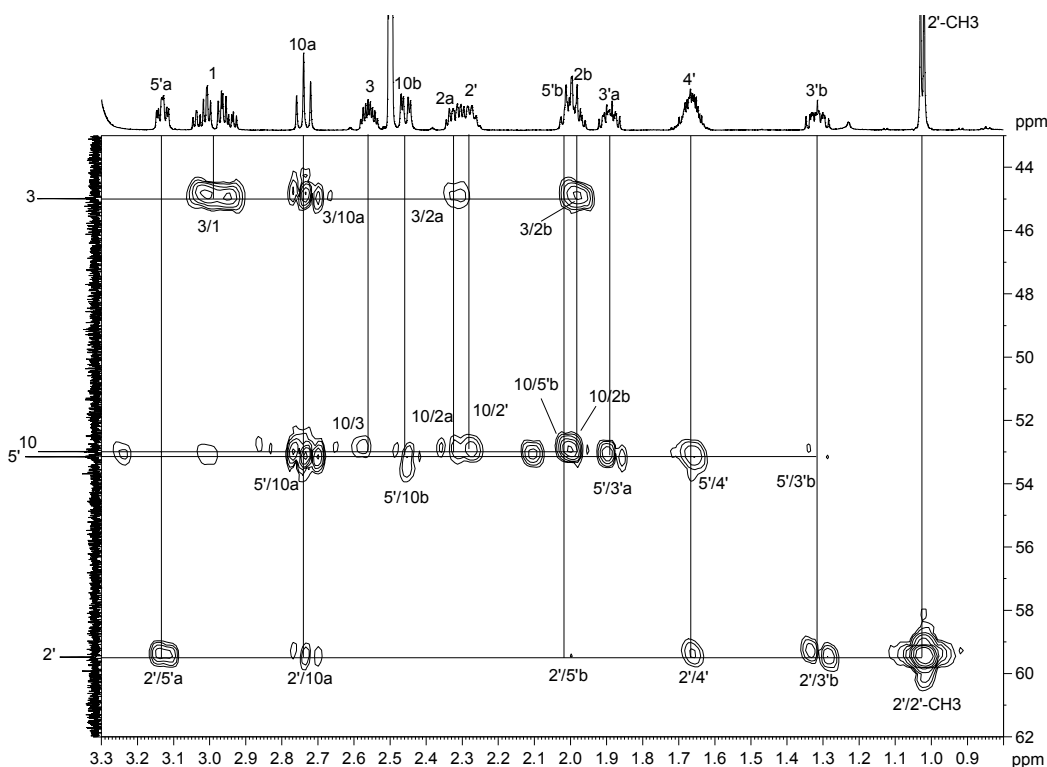


Abb. 2-73: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **74** im Bereich $\delta_H = 3,3$ - $0,8$ ppm und $\delta_C = 62$ - 43 ppm

Aus Abb. 2-73 sind Wechselwirkungen des Kohlenstoffes bei $\delta_C = 44,99$ ppm mit den *cH*-1 ($\delta_H = 3,02$ ppm; $\delta_H = 2,95$ ppm), den *cH*-2 ($\delta_H = 2,33$ ppm; $\delta_H = 1,98$ ppm) und einem Proton bei $\delta_H = 2,74$ ppm ersichtlich. Dies spricht für das Kohlenstoff C3.

Das Signal bei $\delta_C = 59,48$ ppm koppelt mit Protonen der 2'-CH₃-Gruppe ($\delta_H = 1,03$ ppm) und einem *cH*-10 ($\delta_H = 2,74$ ppm) und weiteren Protonen bei $\delta_H = 3,13$ ppm, $\delta_H = 2,01$ ppm, $\delta_H = 1,67$ ppm und $\delta_H = 1,32$ ppm. Damit kann dieses Signal nur vom Kohlenstoff C2' kommen. Zusammen mit dem HSQC-Spektrum (vgl. Abb. 2-69) erhält man folgende Zuordnung:

C1 (3,02;2,95/19,64), C1a (-/152,55), C2 (2,33;1,98/26,13), C4 (-/194,02), C4a (-/110,82), C5 (7,99/120,16), C5a (-/124,33), C6 (7,18/121,86), C7 (7,23/122,35), C8 (7,52/110,10), C8a (-/137,32), C9 (3,72/29,70), C10 (2,74;2,46/52,99), 2'-CH₃ (1,03/19,06), **C3 (2,56/44,99), C2' (2,28/59,48) ✓**

Nun erfolgt die Zuordnung der Kohlenstoffe C3', C4' und C5' des Pyrrolidinrings und deren Protonen.

Das Kohlenstoff-Signal bei $\delta_C = 53,15$ ppm in Abb. 2-73 zeigt eine deutliche Wechselwirkung mit den *cH*-10 ($\delta_H = 2,74$ ppm; $\delta_H = 2,46$ ppm) und zusätzlich mit Protonen bei $\delta_H = 1,89$ ppm (1H), $\delta_H = 1,67$ ppm (2H) und $\delta_H = 1,32$ ppm (1H). Bei dem Kohlenstoff-Signal könnte es sich um den Kohlenstoff C5' handeln.

In Abb. 2-74 ist eine Interaktion des Kohlenstoffes der 2'-CH₃-Gruppe ($\delta_C = 19,06$ ppm) mit einem Proton bei $\delta_H = 1,32$ ppm erkennbar.

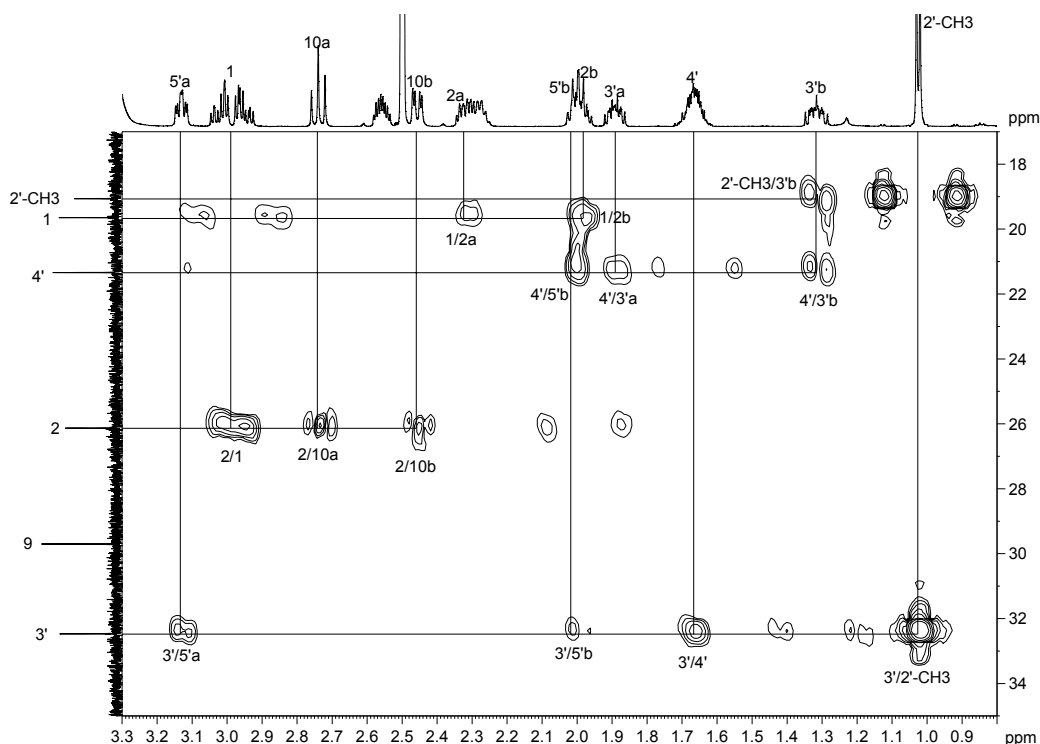


Abb. 2-74: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **74** im Bereich $\delta_H = 3,3$ -0,8 ppm und $\delta_C = 35$ -17 ppm

Dabei sollte es sich um ein Proton des Kohlenstoffes C3' handeln. Mit dieser Annahme und dem HSQC-Spektrum (vgl. Abb. 2-69) kann dies im HMBC (vgl. Abb. 2-74) nochmals überprüft werden. Das vermeintliche C3'-Kohlenstoff-Signal zeigt Kopplungen sowohl zu den 2'-CH₃-Protonen ($\delta_{\text{H}} = 1,03$ ppm), den vermeintlichen *cH*-5' ($\delta_{\text{H}} = 3,13$ ppm; $\delta_{\text{H}} = 2,01$ ppm) als auch zu zwei Protonen bei $\delta_{\text{H}} = 1,67$ ppm, welche wohl zum Kohlenstoff C4' gehören.

Eine zusätzliche Bestätigung der Zuordnung liefert das COSY-Spektrum.

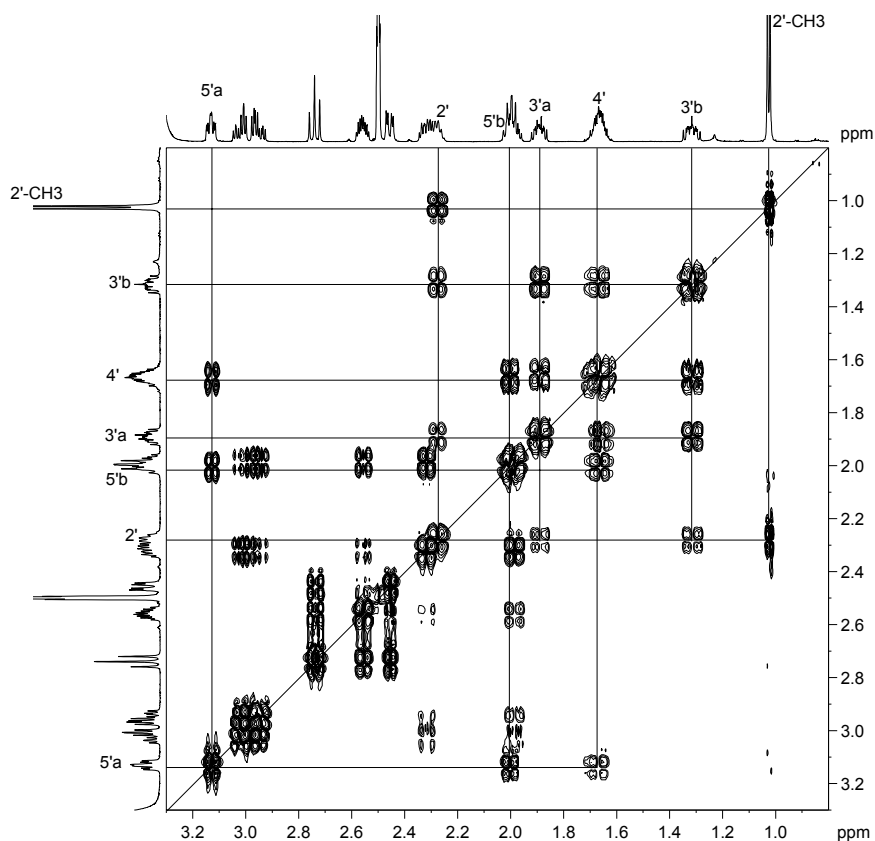


Abb. 2-75: Ausschnitt aus dem COSY-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **74** im Bereich $\delta_{\text{H}} = 3,3\text{--}0,8$ ppm

In Abb. 2-75 sind Kopplungen des *cH*-2' mit den 2'-CH₃-Protonen ($\delta_{\text{H}} = 1,03$ ppm) und zwei weiteren Protonen bei $\delta_{\text{H}} = 1,89$ ppm und $\delta_{\text{H}} = 1,32$ ppm zu sehen. Dies können nur die Protonen des Kohlenstoffes C3' sein.

C1 (3,02;2,95/19,64), C1a (-/152,55), C2 (2,33;1,98/26,13), C3 (2,56/44,99), C4 (-/194,02), C4a (-/110,82), C5 (7,99/120,16), C5a (-/124,33), C6 (7,18/121,86), C7 (7,23/122,35), C8 (7,52/110,10), C8a (-/137,32), C9 (3,72/29,70), C10 (2,74;2,46/52,99), C2' (2,28/59,48), 2'-CH₃ (1,03/19,06), **C3' (1,89;1,32/32,47) ✓**

Die *cH*-3' ($\delta_{\text{H}} = 1,89$ ppm; $\delta_{\text{H}} = 1,32$ ppm) koppeln mit sich selbst, dem *cH*-2' ($\delta_{\text{H}} = 2,28$ ppm) und zwei weiteren Protonen bei $\delta_{\text{H}} = 1,67$ ppm. Dabei muss es sich um die

Protonen des Kohlenstoffes C4' handeln. Dies wird durch die Kopplung der vermeintlichen C5'-Protonen ($\delta_{\text{H}} = 3,13$ ppm; $\delta_{\text{H}} = 2,01$ ppm) bestätigt.

Einen weiteren Beleg liefert das HMBC-Spektrum. Abb. 2-74 zeigt eine Korrelation des Kohlenstoffes C4' ($\delta_{\text{C}} = 21,34$ ppm) mit einem vermeintlichen cH-5' ($\delta_{\text{H}} = 2,01$ ppm) und den cH-3' ($\delta_{\text{H}} = 1,89$ ppm; $\delta_{\text{H}} = 1,32$ ppm) und Abb. 2-73 zeigt für den Kohlenstoff C5' ($\delta_{\text{C}} = 53,15$ ppm) Kopplungen mit den cH-3' ($\delta_{\text{H}} = 1,89$ ppm; $\delta_{\text{H}} = 1,32$ ppm), den cH-10 ($\delta_{\text{H}} = 2,74$ ppm; $\delta_{\text{H}} = 2,46$ ppm) zusätzliche noch die cH-4' ($\delta_{\text{H}} = 1,67$ ppm). Damit wird die getroffene Auswahl bestätigt.

C1 (3,02;2,95/19,64), C1a (-/152,55), C2 (2,33;1,98/26,13), C3 (2,56/44,99), C4 (-/194,02), C4a (-/110,82), C5 (7,99/120,16), C5a (-/124,33), C6 (7,18/121,86), C7 (7,23/122,35), C8 (7,52/110,10), C8a (-/137,32), C9 (3,72/29,70), C10 (2,74;2,46/52,99), C2' (2,28/59,48), 2'-CH₃ (1,03/19,06), C3' (1,89;1,32/32,47), **C4' (1,67/21,34), C5' (3,13;2,01/53,15) ✓**

2.3.1.8 Methylpiperidin-Derivate

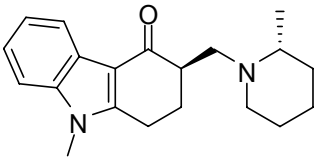
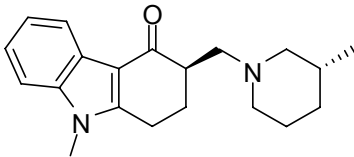
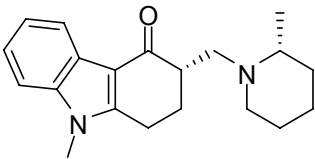
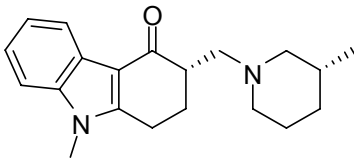
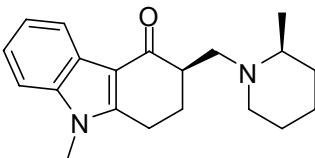
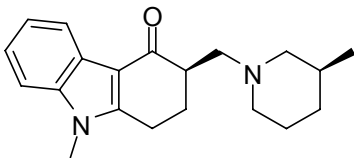
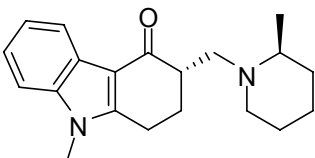
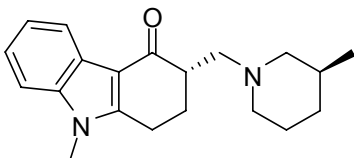
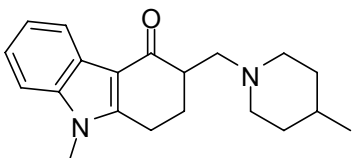
Wie bereits oben erwähnt (vgl. 2.2.6.5.4 und 2.2.6.5.5), wurde (\pm)-2-Methylpiperidin und (\pm)-3-Methylpiperidin durch den Einsatz von Mandelsäure in die einzelnen Enantiomere getrennt. Bei der Reaktion mit dem Carbazolon **3** entstanden folgende Diastereomergemische:

- (*R*)-2-Methylpiperidin (**R-28**) \rightarrow Verbindungen **76** und **77**
- (*S*)-2-Methylpiperidin (**S-28**) \rightarrow Verbindungen **78** und **79**
- (*R*)-3-Methylpiperidin (**R-29**) \rightarrow Verbindungen **80** und **81**
- (*S*)-3-Methylpiperidin (**S-29**) \rightarrow Verbindungen **82** und **83**

Durch den Einsatz von 4-Methylpiperidin wurde analog dem Einsatz anderer achiraler Verbindungen (vgl. 2.2.6.2) ein Racemat erhalten.

Bei der analytischen Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie erhielt man bei allen Gemischen von Diastereomeren zwei unterschiedliche Banden, die nahe beisammen lagen. Mit Hilfe einer säulenchromatographischen Reinigung konnten erneut nur die Gemische gewonnen werden. Allerdings gelang eine Trennung mittels Rotationschromatographie (*Chromatotron*[®]) und die Verbindungen **76** bis **83** wurden als enantiomerenreine Produkte erhalten.

Die Identität der Verbindungen wurde mittels Röntgenstrukturanalyse ermittelt (vgl.

Verb.		Verb.	
76		80	
77		81	
78		82	
79		83	
		84	

2.3.1.8.1 Röntgenstrukturanalyse

Zur Ermittlung der absoluten Konfiguration der Methylpyrrolidin- und Methylpiperidin-Derivate wurde eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt.

Dazu wurde versucht, aus den enantiomerenreinen Verbindungen Kristalle zu züchten, was bei den Verbindungen **78** und **80** gelang.

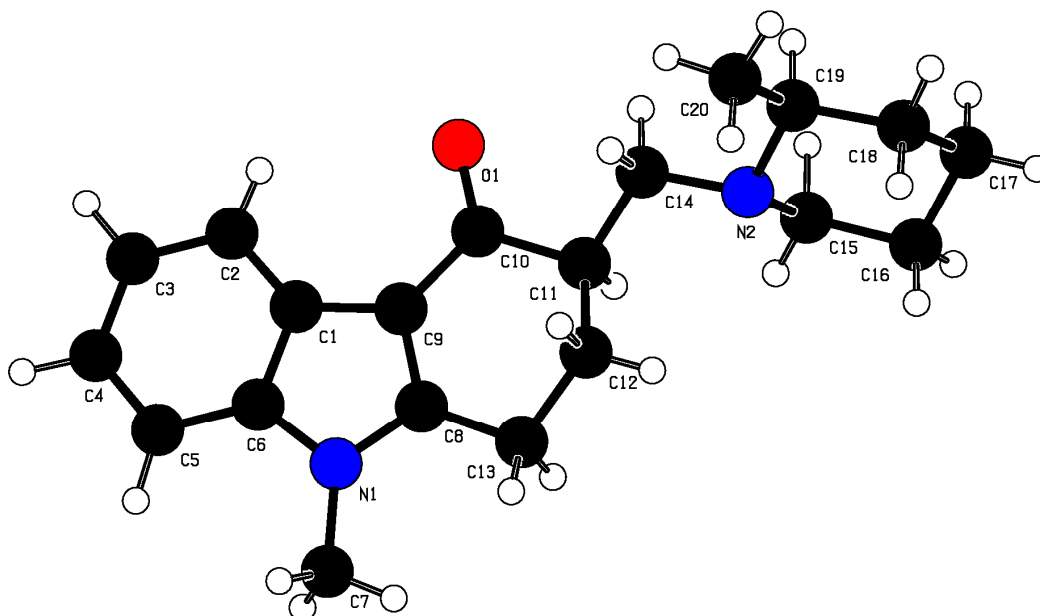


Abb. 2-76: Röntgenstruktur von **78**:

(*R*)-9-Methyl-3-(((*S*)-2-methylpiperidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on

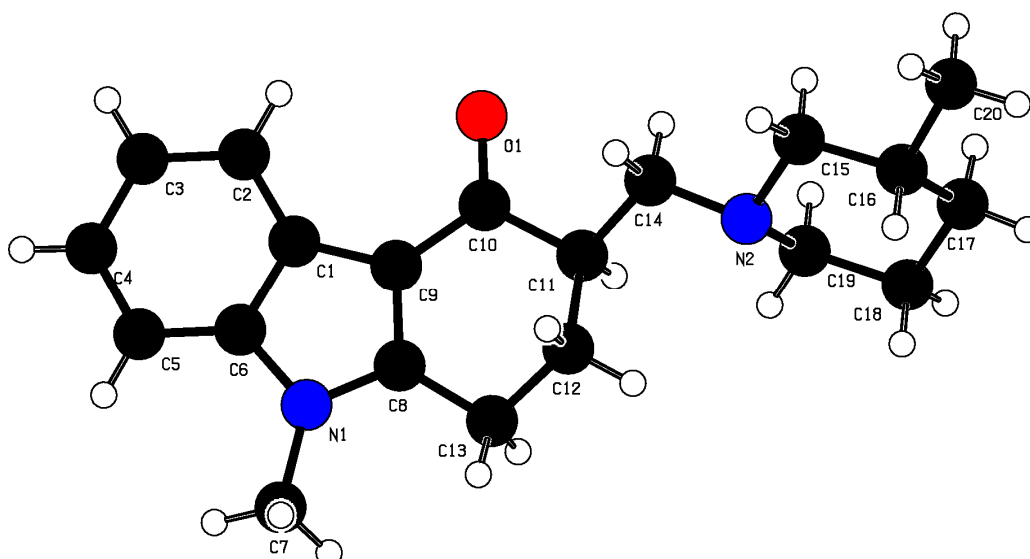


Abb. 2-77: Röntgenstruktur von **80**:

(*R*)-9-Methyl-3-(((*R*)-3-methylpiperidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on

2.3.1.8.2 Spektrendiskussion von

(*R*)-9-Methyl-3-(((*S*)-2-methylpiperidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on (**78**)

2.3.1.8.2.1 Interpretation des ^1H -NMR-Spektrum von **78**

Zunächst sind die Lösungsmittelpeaks bei $\delta_{\text{H}} = 3,32$ ppm für H_2O und bei $\delta_{\text{H}} = 2,50$ ppm für DMSO erkennbar.

Im aromatischen Bereich sind zwei Multipletts bei $\delta_{\text{H}} = 7,98$ ppm (1H) und $\delta_{\text{H}} = 7,51$ ppm (1H) und zwei Multipletts bei $\delta_{\text{H}} = 7,22$ ppm (1H) und $\delta_{\text{H}} = 7,17$ ppm (1H) zu sehen. Wobei die Multipletts im tieferen Feld wegen der Aufspaltung der Signale wahrscheinlich den Kohlenstoffen C6 und C7 und die Multipletts im höheren Feld den Kohlenstoffen C5 und C8 zuzuweisen sind.

Das Molekül lässt für das Singulett bei $\delta_{\text{H}} = 3,72$ ppm (3H) nur eine Zuordnung zum Kohlenstoff C9 und für das Duplett bei $\delta_{\text{H}} = 1,00$ ppm (3H) allein eine Zuordnung zur 2'- CH_3 -Gruppe zu. Alle weiteren Protonen können nicht direkt zugeordnet werden.

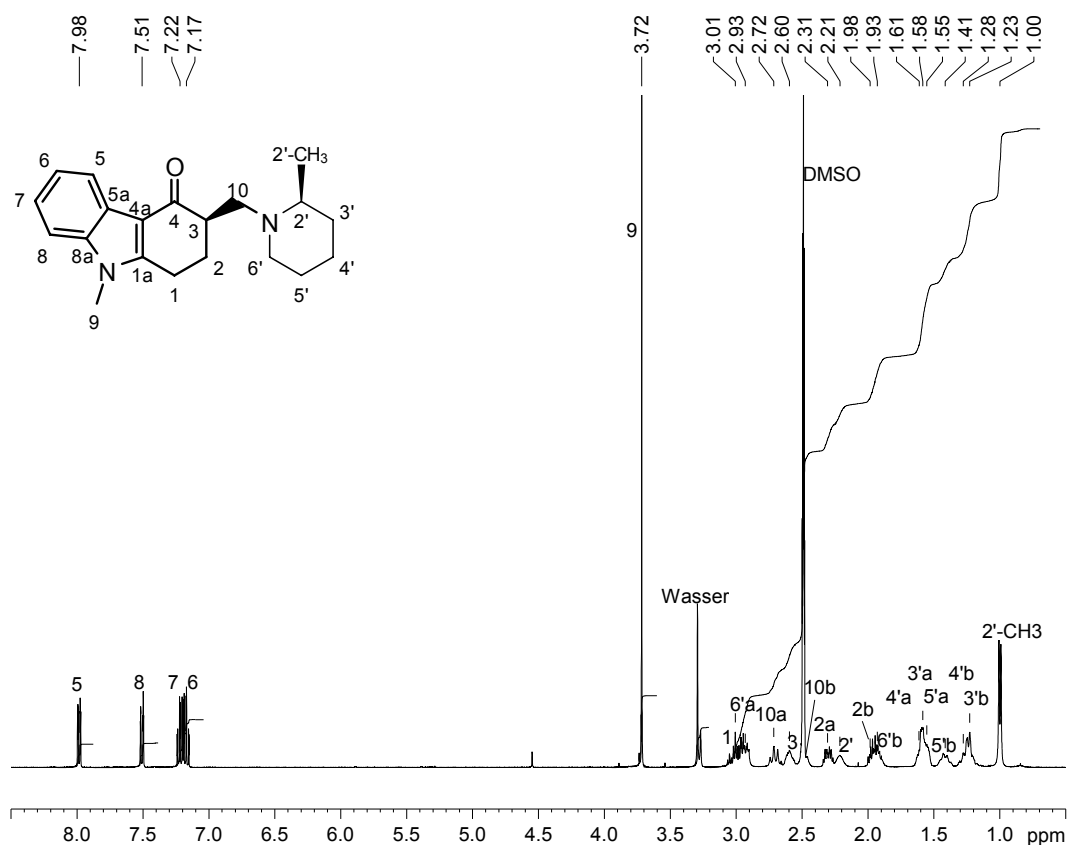


Abb. 2-78: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz) der Verbindung **78**, aufgenommen in DMSO-d_6

2.3.1.8.2.2 Interpretation des ^{13}C -NMR-Spektrum von 78

Die Signale von $\delta_{\text{C}} = 40,12$ ppm bis $\delta_{\text{C}} = 38,87$ ppm kommen vom Lösungsmittel DMSO.

Im Vergleich mit anderen Spektren stammt das Signal bei $\delta_{\text{C}} = 194,35$ ppm vom Kohlenstoff C4 mit Ketofunktion.

C4 (-/194,35) ✓

Die acht Signale im Bereich von $\delta_{\text{C}} = 152,54$ ppm bis $\delta_{\text{C}} = 110,07$ ppm gehören zu den aromatischen Kohlenstoffatomen.

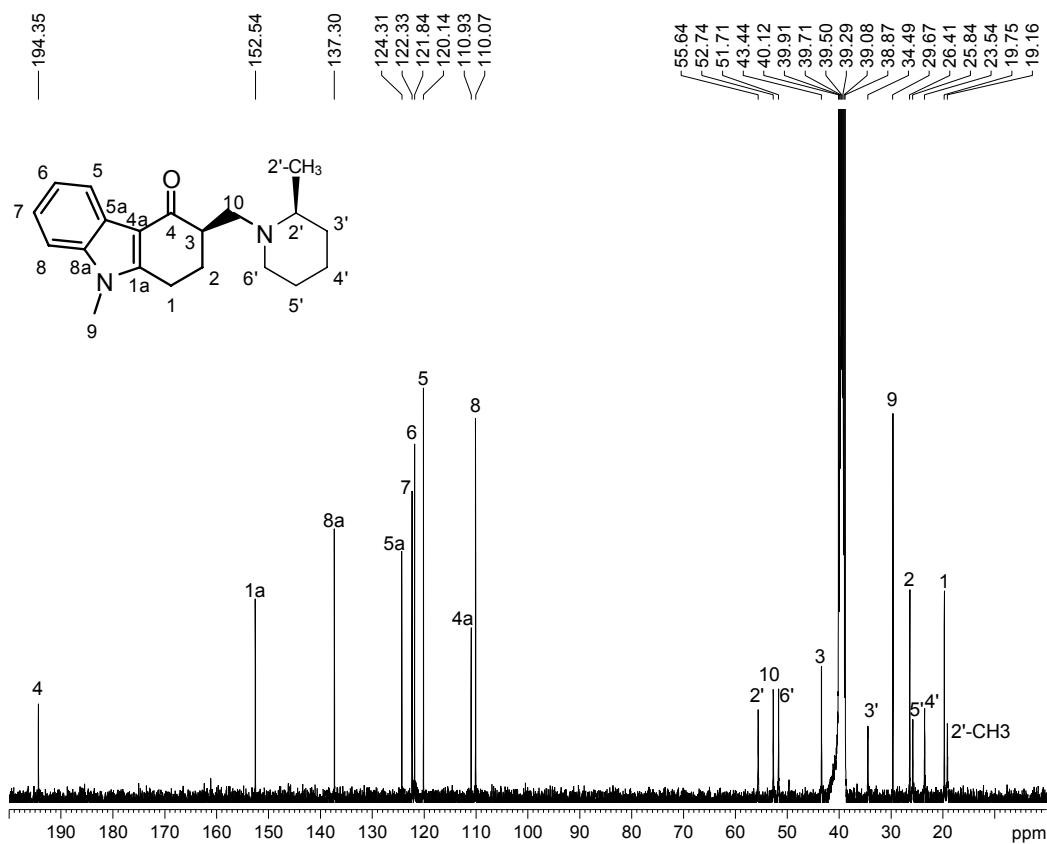


Abb. 2-79: ^{13}C -NMR-Spektrum (400 MHz) der Verbindung 78, aufgenommen in DMSO-d_6

2.3.1.8.2.3 Interpretation der zweidimensionalen Spektren von 78

Die Zuordnung im aromatischen Bereich bzw. der quartären Kohlenstoffatome erfolgt analog Verbindung **74**. Ebenfalls sind die Protonen-Signale des Kohlenstoffes C9 und C2' eindeutig erkennbar und man kommt zu folgender Zuordnung:

C4 (-/194,35), C1a (-/152,54), C4a (-/110,93), C5 (7,98/120,14), C5a (-/124,31), C6 (7,17/121,84), C7 (7,22/122,33), C8 (7,51/110,10), C8a (-/137,30), C9 (3,72/26,68), 2'-CH₃ (1,00/19,16) ✓

Im HMBC-Spektrum (vgl. Abb. 2-80) sind Kopplungen des Kohlenstoffes C4 mit Protonen bei $\delta_H = 2,31$ ppm und $\delta_H = 1,98$ ppm erkennbar. Dabei kann es sich entweder um die Protonen des Kohlenstoffes C10 oder C2 handeln. Da zusätzlich der Kohlenstoff C1a mit diesen Protonen koppelt, kann es sich nur um die *cH*-2 handeln. Weiterhin sind Kopplungen des Kohlenstoffes C1a zu den *cH*-9 ($\delta_H = 3,72$ ppm) und zu zwei weiteren Protonen bei $\delta_H = 3,01$ ppm zu sehen, bei denen es sich nur um die Protonen des Kohlenstoffes C1 handeln kann.

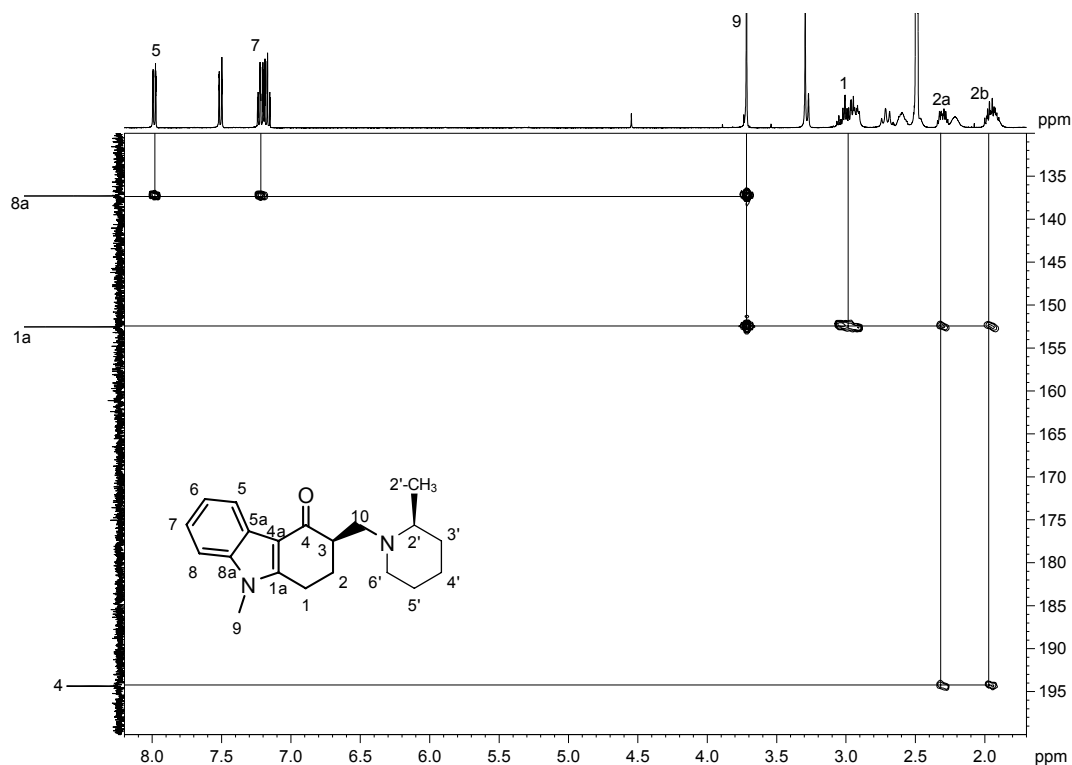


Abb. 2-80: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum (400 MHz) der Verbindung **78**
im Bereich $\delta_H = 8,2-1,7$ ppm und $\delta_C = 200-130$ ppm

In Abb. 2-81 können Kopplungen des Kohlenstoffes C4a mit Protonen bei $\delta_H = 3,01$ ppm erkannt werden. Damit lässt sich die Zuordnung zu den *cH*-1 bestätigen.

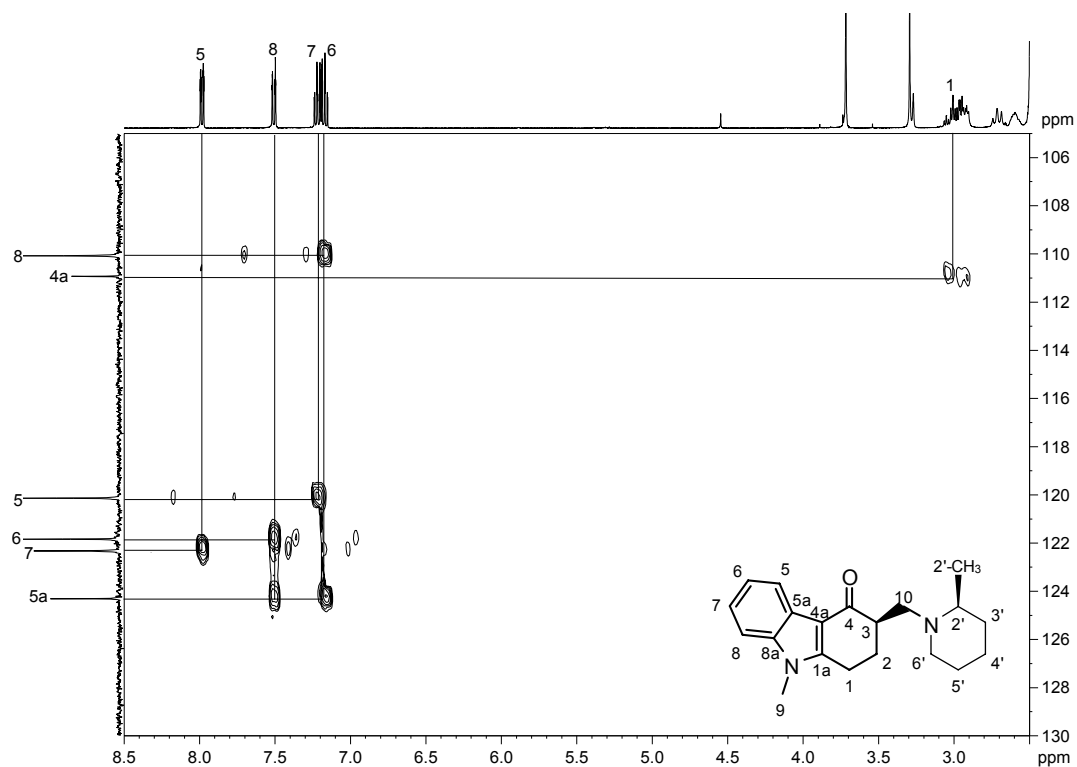


Abb. 2-81: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum (400 MHz) der Verbindung **78**
im Bereich $\delta_H = 8,5\text{--}2,5$ ppm und $\delta_C = 130\text{--}105$ ppm

Mit Hilfe des HSQC-Spektrum (vgl. Abb. 2-82) werden die Protonen-Signale den zugehörigen Kohlenstoff-Signale zugeordnet.

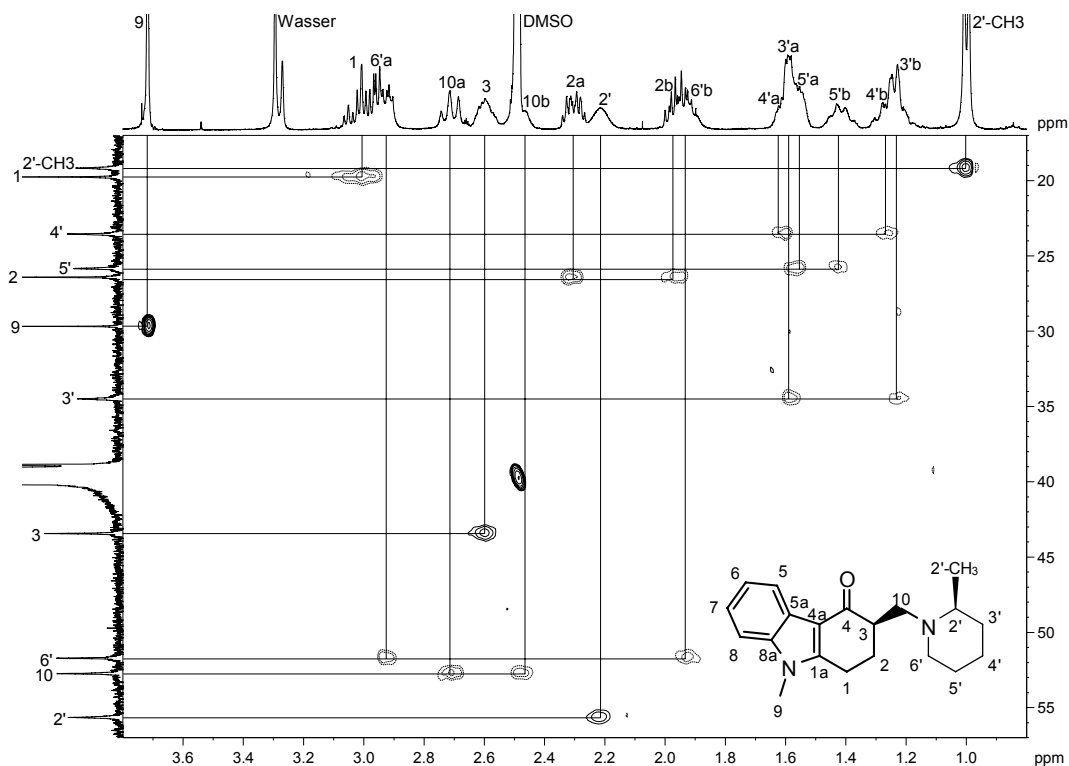


Abb. 2-82: Ausschnitt aus dem HSQC-Spektrum (400 MHz) der Verbindung **78**
im Bereich $\delta_H = 3,8\text{--}0,8$ ppm und $\delta_C = 57\text{--}17$ ppm

C1a (-/152,54), C4a (-/110,93), C4 (-/194,35), C5 (7,98/120,14), C5a (-/124,31), C6 (7,17/121,84), C7 (7,22/122,33), C8 (7,51/110,10), C8a (-/137,30), C9 (3,72/26,68), 2'-CH₃ (1,00/19,16), **C1 (3,01/19,76), C2 (2,31;1,98/26,46) ✓**

Aus dem HSQC Spektrum (vgl. Abb. 2-82) lässt sich folgern, dass sowohl der Kohlenstoff des Signals bei $\delta_C = 55,65$ ppm nur mit einem Proton bei $\delta_H = 2,21$ ppm als auch der Kohlenstoff des Signals bei $\delta_C = 42,44$ ppm nur mit einem Proton bei $\delta_H = 2,60$ ppm assoziiert ist. In der untersuchten Verbindung kommen dafür nur die Kohlenstoffe C3 und C2' in Frage.

Im HMBC (vgl. Abb. 2-83) zeigt das Signal bei $\delta_C = 55,65$ ppm eine Wechselwirkung mit der 2'-CH₃-Gruppe und das Signal bei $\delta_C = 42,44$ ppm eine Wechselwirkung mit den cH-2 ($\delta_H = 2,31$ ppm; $\delta_H = 1,98$ ppm), zwei Protonen bei $\delta_H = 3,01$ ppm und einem Proton bei $\delta_H = 2,72$ ppm.

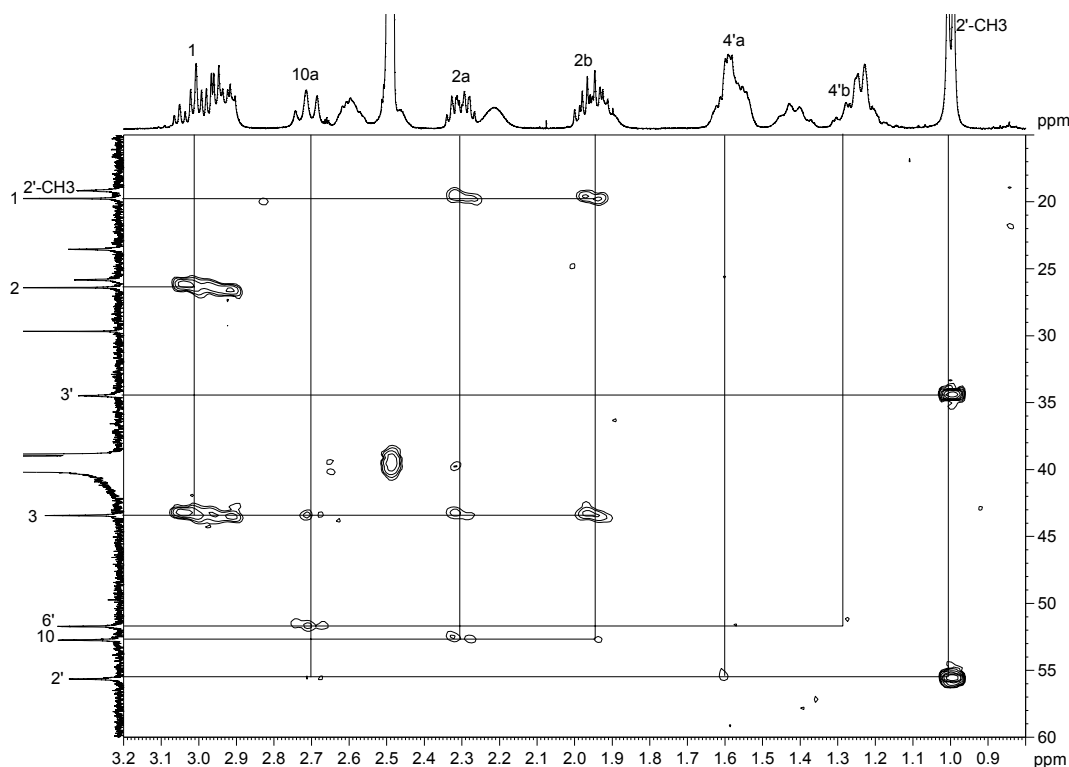


Abb. 2-83: Ausschnitt aus HMBC-Spektrum (400 MHz) der Verbindung **78**
im Bereich $\delta_H = 3,2\text{-}0,8$ ppm und $\delta_C = 60\text{-}15$ ppm

Die Zuordnung wird mittels COSY-Spektrum abgesichert. In Abb. 2-84 koppelt das Proton bei $\delta_H = 2,21$ ppm mit der 2'-CH₃-Gruppe und einem weiteren Proton bei $\delta_H = 1,23$ ppm. Dies bestätigt die Vermutung, dass es sich um das Kohlenstoff C2' handelt. Folglich muss das Proton bei $\delta_H = 2,60$ ppm zum Kohlenstoff C3 gehören. Dieses koppelt mit den cH-2 ($\delta_H = 2,31$ ppm; $\delta_H = 1,98$ ppm) und Protonen bei $\delta_H = 2,72$ ppm und $\delta_H = 2,46$ ppm. Dabei handelt es sich um die C10-Protonen.

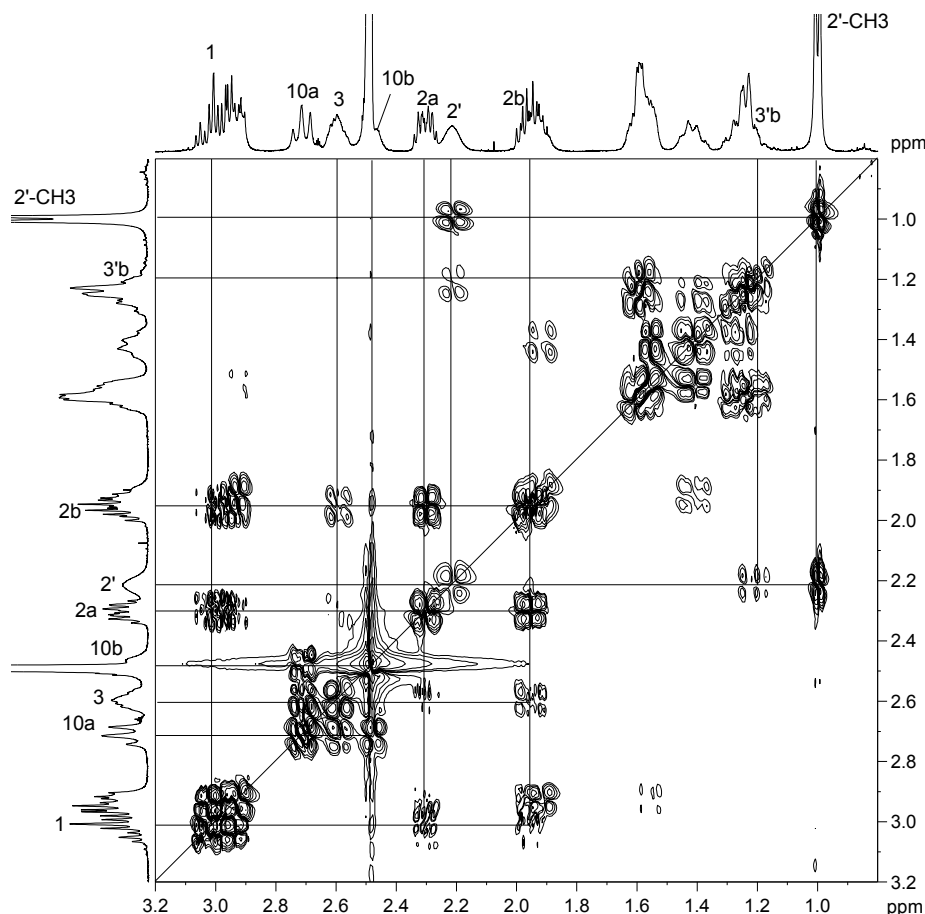


Abb. 2-84: Ausschnitt aus dem COSY-Spektrum (400 MHz) der Verbindung **78** im Bereich $\delta_H = 3,2\text{-}0,8$ ppm

Im HMBC-Spektrum (vgl. Abb. 2-83) ist eine Wechselwirkung des Kohlenstoff C3 mit den *cH*-1 ($\delta_H = 3,01$ ppm), den *cH*-2 ($\delta_H = 2,31$ ppm; $\delta_H = 1,98$ ppm) und einem Proton bei $\delta_H = 2,72$ ppm, wodurch die vorher getroffene Zuordnung bekräftigt wird. Im Abb. 2-84 koppelt das *cH*-2' mit den 2'-CH₃-Protonen ($\delta_H = 1,00$ ppm) und zusätzlich mit einem Proton bei $\delta_H = 1,23$ ppm. Dabei handelt es sich um ein Proton des Kohlenstoffes C3'. Dies wird durch das HMBC-Spektrum bestätigt, da der vermeintliche Kohlenstoff C3' die 2'-CH₃-Protonen sieht (vgl. Abb. 2-83).

C1 (3,01/19,76), C1a (-/152,54), C2 (2,31;1,98/26,46), C4a (-/110,93), C4 (-/194,35), C5 (7,98/120,14), C5a (-/124,31), C6 (7,17/121,84), C7 (7,22/122,33), C8 (7,51/110,10), C8a (-/137,30), C9 (3,72/26,68), 2'-CH₃ (1,00/19,16), **C3 (2,60/42,44)**, **C10 (2,72;2,46/52,74)**, **C2' (2,21/55,65)**, **C3' (1,58;1,23/34,49)** ✓

Im Folgenden werden nun die Kohlenstoffe C4', C5', C6' und deren Protonen zugeordnet.

Aus Abb. 2-83 sind für den Kohlenstoff C2' Korrelationen zu den 2'-CH₃-Protonen ($\delta_H = 1,23$ ppm), einem *cH*-10 ($\delta_H = 2,72$ ppm) und zwei Protonen bei $\delta_H = 1,61$ ppm

und $\delta_{\text{H}} = 1,28$ ppm erkennbar. Dabei wird es sich vermutlich um die Protonen des Kohlenstoffes C4' handeln. Eine Überprüfung liefert das COSY-Spektrum (vgl. Abb. 2-85). Diese beiden Protonen ($\delta_{\text{H}} = 1,61$ ppm; $\delta_{\text{H}} = 1,28$ ppm) koppeln mit sich selbst, den *cH*-3' und zwei weiteren Protonen bei $\delta_{\text{H}} = 1,55$ ppm und bei $\delta_{\text{H}} = 1,41$ ppm, welche die Protonen der Kohlenstoffes C5' darstellen müssten.

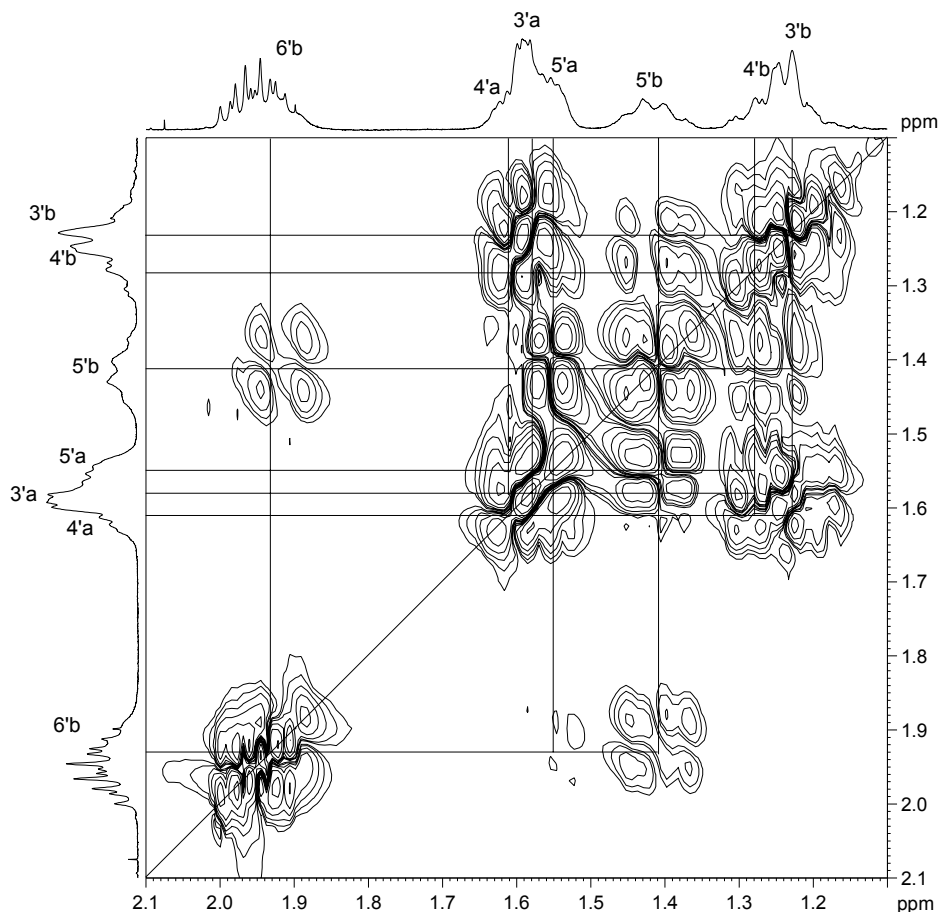


Abb. 2-85: Ausschnitt aus dem COSY-Spektrum (400 MHz) der Verbindung **78** im Bereich $\delta_{\text{H}} = 2,1-1,1$ ppm

Mit dieser Annahme sollten die Protonen-Signale bei $\delta_{\text{H}} = 2,93$ ppm und $\delta_{\text{H}} = 1,92$ ppm vom Kohlenstoff C6' stammen. Diese Protonen koppeln in Abb. 2-84 und Abb. 2-85 nur mit den vermeintlichen *cH*-5', was die Annahme noch bestärkt. Außerdem sind für den vermutlichen Kohlenstoff C6' ($\delta_{\text{C}} = 51,72$ ppm) im HMBC (vgl. Abb. 2-83) sowohl Wechselwirkungen mit den *cH*-4' als auch mit den *cH*-10 der Methylenbrücke erkennbar. Dadurch sind alle Signale entsprechend zugeordnet.

C1 (3,01/19,76), C1a (-/152,54), C2 (2,31;1,98/26,46), C3 (2,60/42,44), C4a (-/110,93), C4 (-/194,35), C5 (7,98/120,14), C5a (-/124,31), C6 (7,17/121,84), C7 (7,22/122,33), C8 (7,51/110,10), C8a (-/137,30), C9 (3,72/26,68), C10 (2,72;2,46/52,74), C2' (2,21/55,65), 2'-CH₃ (1,00/19,16), C3' (1,58;1,23/34,49), **C4' (1,61;1,28/23,55)**, **C5' (1,55;1,41/25,84)**, **C6' (2,93;1,92/51,72) ✓**

2.3.1.8.3 Bildung des Diastereomerengemisches 78/79

Da durch die Reaktion von enantiomerenreinen 2-Methylpiperidin mit dem Tetrahydrocarbazolon **3** ein Diastereomerengemisch gebildet wird, war natürlich interessant, in welchem Verhältnis die Diastereomeren gebildet werden.

Zunächst wurde versucht eine prozentuale Mengenangabe durch Integration der C2'-CH₃-Gruppe abzuschätzen. Dazu wurde eine NMR-Analyse des Gemisches und der einzelnen Diastereomeren durchgeführt. Leider überlagerten sich stets die Signale der C2'-CH₃-Gruppe bei den Gemischen und so konnte keine Abschätzung erfolgen.

Als Beispiel soll hierfür die Reaktion mit (*S*)-2-Methylpiperidin dienen. Dabei bildet sich Mischung der Diastereomeren **78** und **79**. Wird die Mischung nach säulenchromatographischer Reinigung zur Analyse gegeben, wird folgendes Spektrum erhalten.

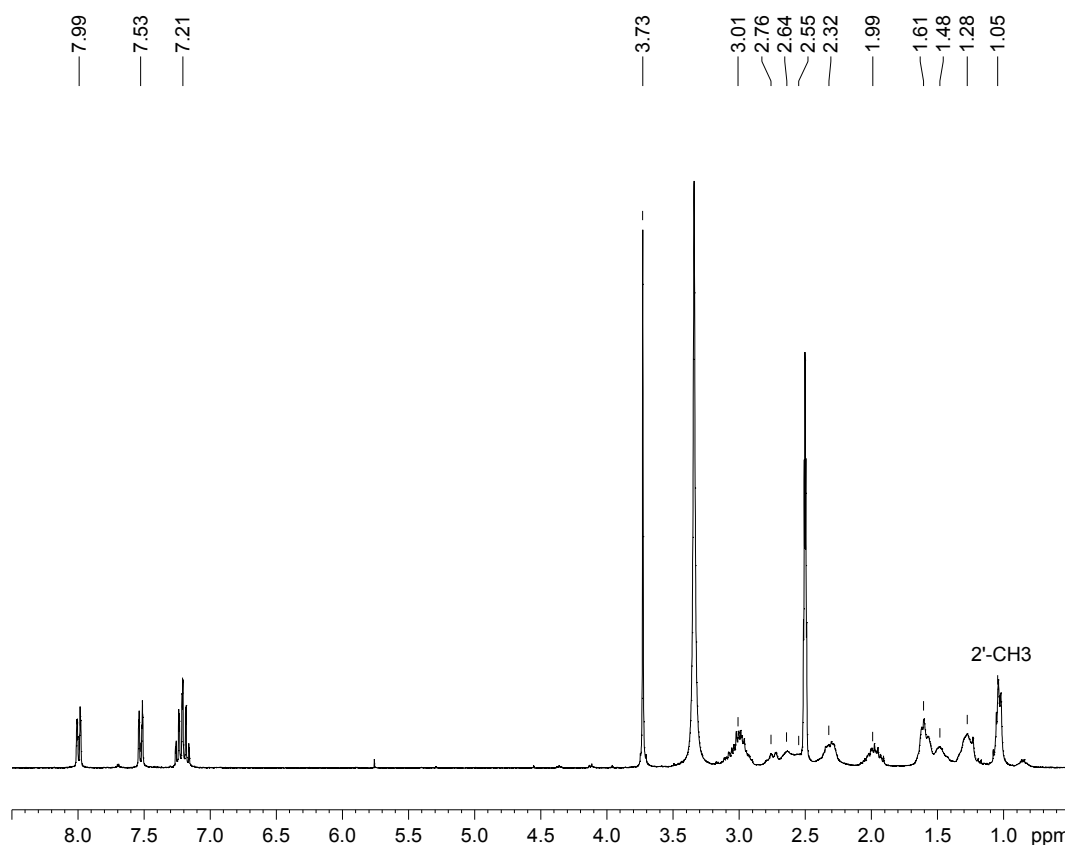


Abb. 2-86: ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz) der Diastereomerenmischung **78/79**, aufgenommen in DMSO-d₆

Wenn man die ¹H-NMR-Spektren der einzelnen Diastereomere übereinander legt, sieht man, dass die beiden Spektren sich sehr ähneln. Bei starker Vergrößerung des Bereiches um $\delta_{\text{H}} = 1,0$ ppm ist zu erkennen, dass die Signale ziemlich nahe beisammen liegen und so für die Mischung stets mit einer Überlagerung zu rechnen ist (vgl. Abb. 2-87).

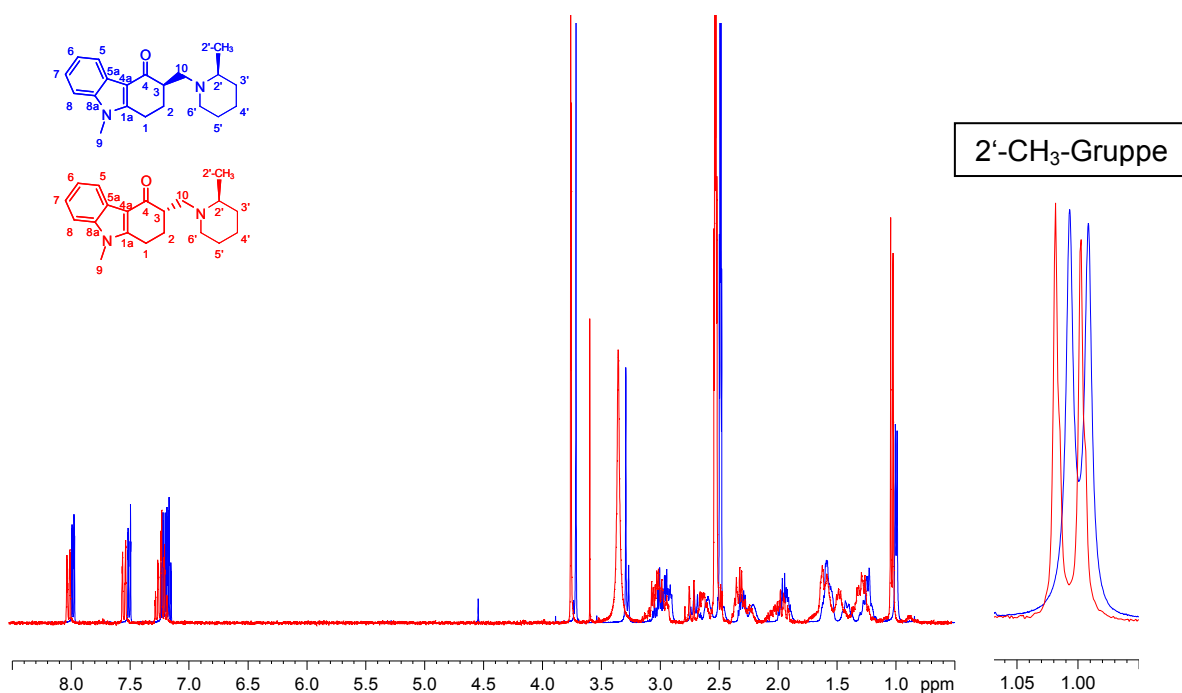


Abb. 2-87: ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz) der einzelnen Diastereomeren **78** und **79**,
mit Vergrößerung der 2'-CH₃-Gruppe bei $\delta = 1,0$ ppm

Eine weitere Möglichkeit das Mengenverhältnis abzuschätzen ist die HPLC-Analytik.

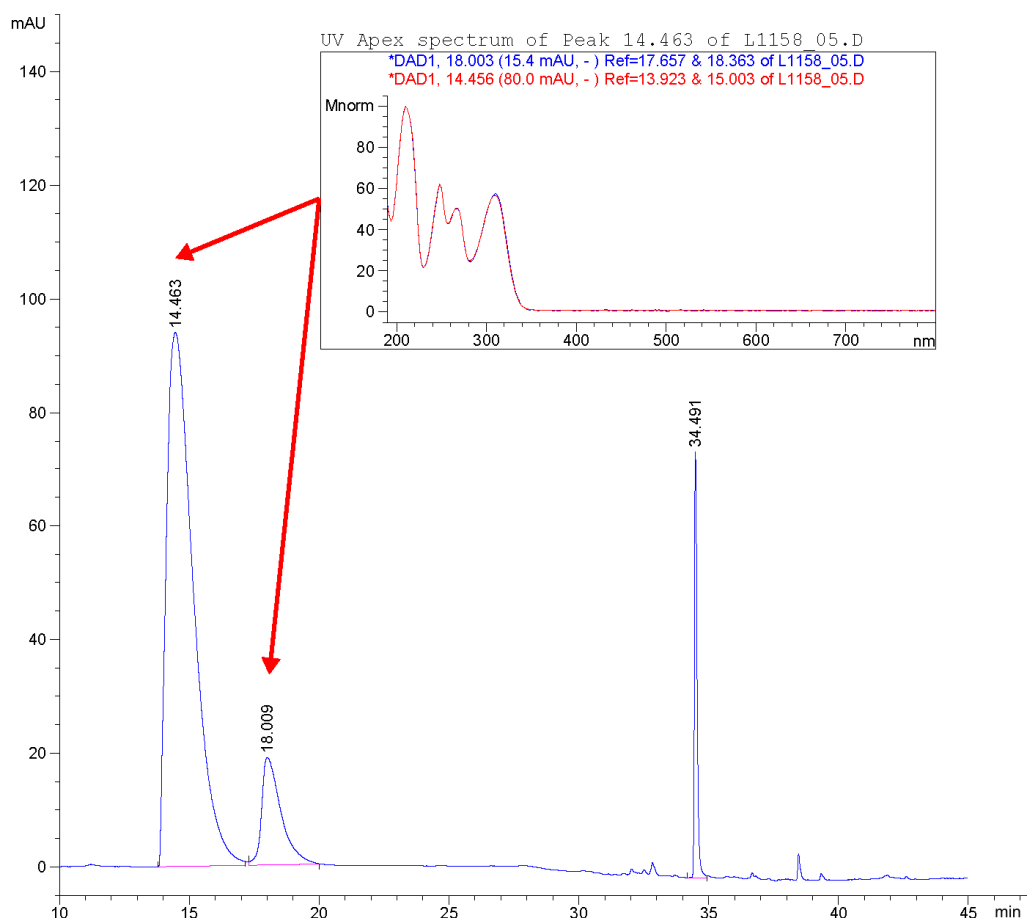


Abb. 2-88: HPLC-Chromatogramm vom Diastereomergemisch **78/79**

2.3.1.8.4 Spektrendiskussion des Diastereomerengemisches

9-Methyl-3-(((*R*)-3-methylpiperidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on (80/81)

2.3.1.8.4.1 Interpretation des ^1H -NMR-Spektrum von 80/81

Zunächst sind die Peaks bei $\delta_{\text{H}} = 3,31$ ppm von H_2O , bei $\delta_{\text{H}} = 2,49$ ppm von DMSO und bei $\delta_{\text{H}} = 1,29$ ppm von Hexan erkennen.

Im aromatischen Bereich sind zwei Dupletts bei $\delta_{\text{H}} = 7,98$ ppm (1H) und $\delta_{\text{H}} = 7,50$ ppm (1H) und zwei Multipletts bei $\delta_{\text{H}} = 7,22$ ppm (1H) und $\delta_{\text{H}} = 7,17$ ppm (1H) zu sehen. Wobei die Dupletts wahrscheinlich zu den Kohlenstoffen C5 und C8 und die Multipletts zu den Kohlenstoffen C7 und C6 gehören.

Das Molekül lässt für das Singulett bei $\delta_{\text{H}} = 3,71$ ppm (3H) nur eine Zuordnung zum Kohlenstoff C9 zu. Eine weitere Zuordnung ist mit Hilfe des ^1H -NMR nicht eindeutig möglich.

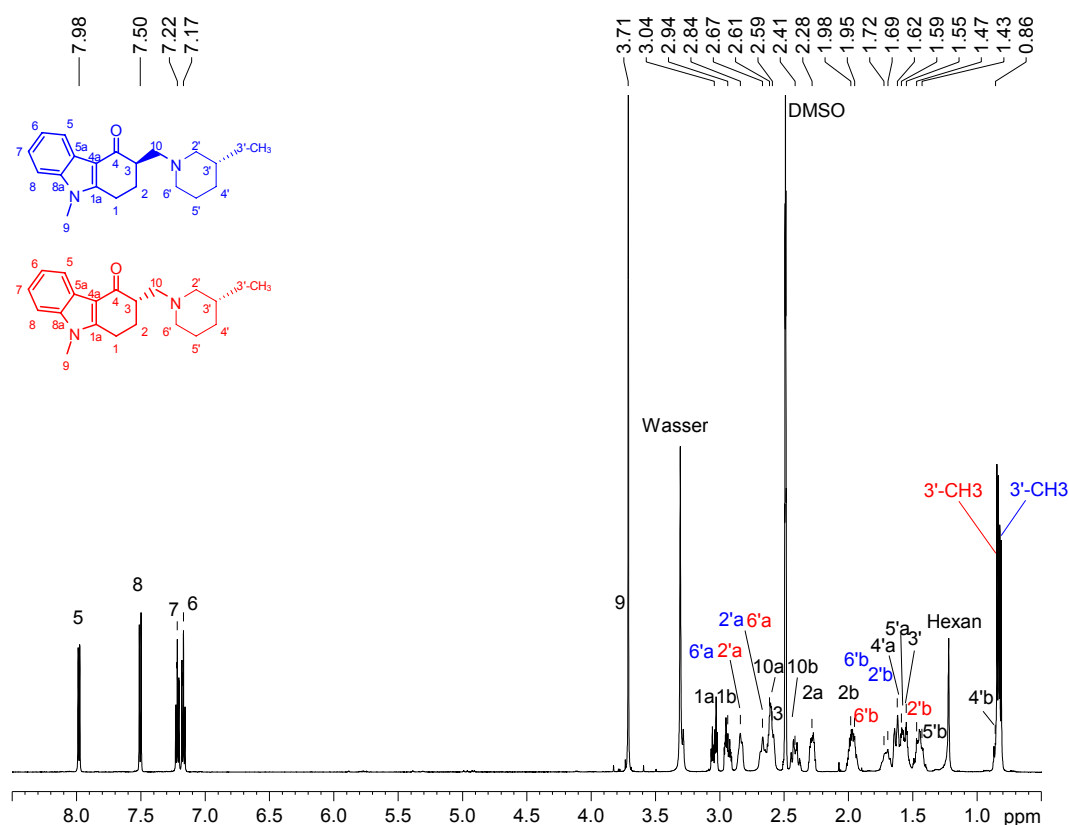


Abb. 2-89: ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz) der Diastereomerenmischung **80/81**, aufgenommen in DMSO-d_6

2.3.1.8.4.2 Interpretation des ^{13}C -NMR-Spektrum von 80/81

Die Signale von $\delta_{\text{C}} = 40,04 \text{ ppm}$ bis $\delta_{\text{C}} = 39,08 \text{ ppm}$ stammen vom Lösungsmittel DMSO.

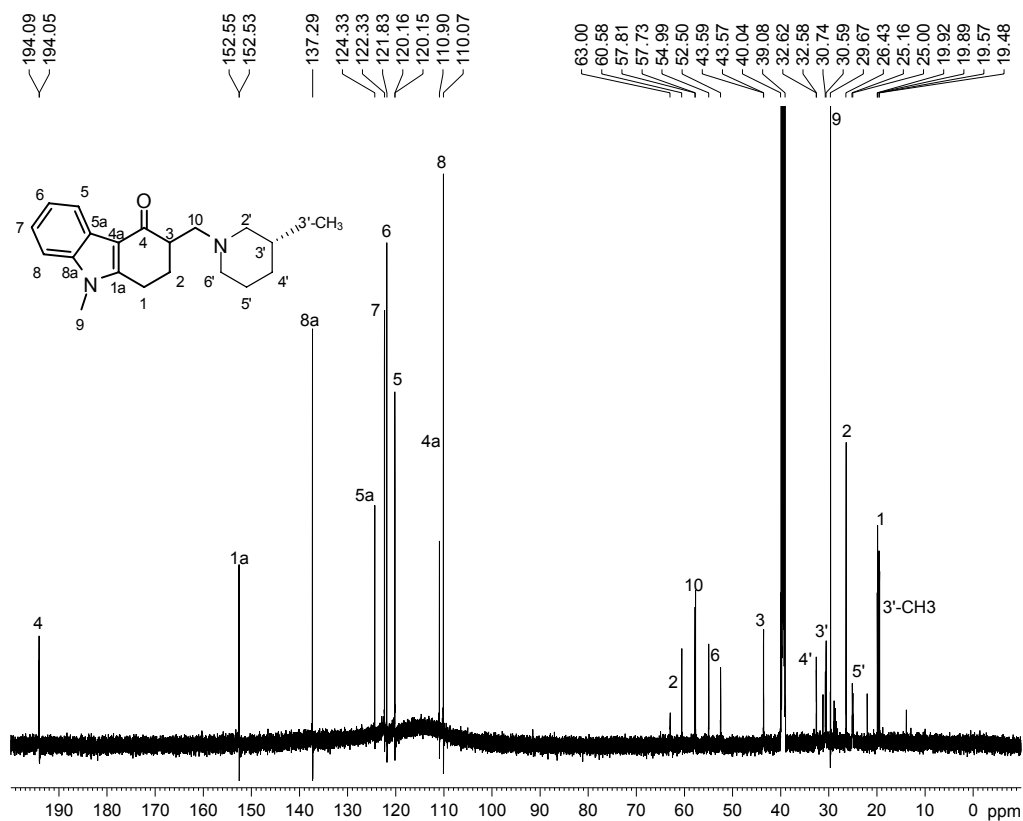


Abb. 2-90: ^{13}C -NMR-Spektrum (600 MHz) der Diastereomerenmischung **80/81**, aufgenommen in DMSO-d_6

Da es sich hier um eine Diastereomerenmischung handelt, kommen alle Kohlenstoffsignale als Pärchen mit annähernd gleicher chemischer Verschiebung vor. Ausnahmen hiervon sind die Kohlenstoffe C2' und C6' bei denen eine deutliche Verschiebung festgestellt wurde (vgl. Abb. 2-91). Näheres folgt später.

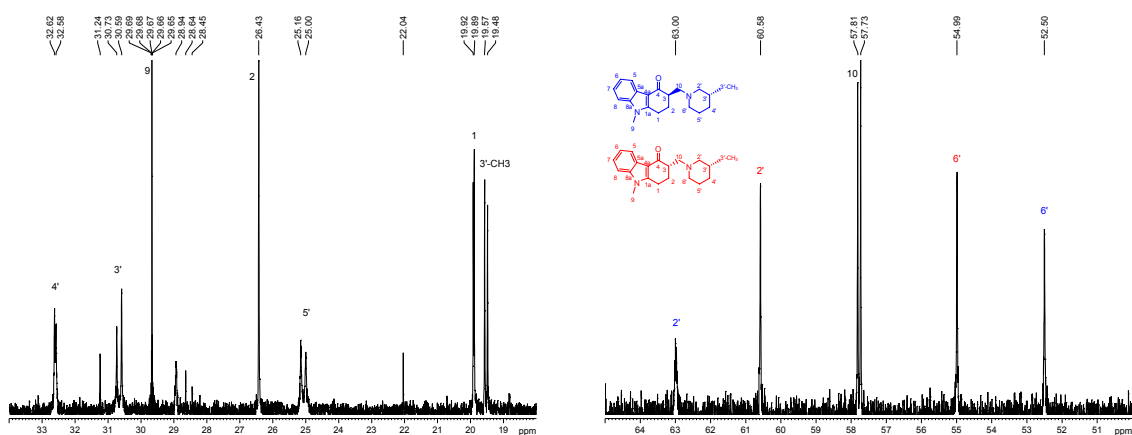


Abb. 2-91: Vergrößerung des ^{13}C -NMR-Spektrum (600 MHz) der Diastereomerenmischung **80/81**, im Bereich $\delta_{\text{C}} = 34\text{--}18 \text{ ppm}$ und $\delta_{\text{C}} = 65\text{--}50 \text{ ppm}$

Im Vergleich mit anderen Spektren sollten die Signale bei $\delta_C = 194,09$ ppm und $\delta_C = 194,05$ ppm zum Kohlenstoff C4 mit Ketofunktion gehören.

C4 (-/194,09) bzw. C4 (-/194,05) ✓

Die Signale im Bereich von $\delta_C = 152,56$ ppm bis $\delta_C = 110,07$ ppm gehören zu den aromatischen Kohlenstoffatomen.

2.3.1.8.4.3 Interpretation der zweidimensionalen Spektren von 80/81

Die Analyse der zweidimensionalen Spektren stellte sich ein wenig schwierig dar, da durch die doppelten Kohlenstoff-Signale eine eindeutige Zuordnung zu den Protonen kompliziert wird.

Die Analyse der Kohlenstoffatome C1 bis C10 erfolgte analog den Verbindungen **74** und **78**. Die Zuordnung der Kohlenstoff-Signale zu den Verbindungen **80** und **81** erfolgte mit Hilfe von ^{13}C -NMR-Spektren, die von den reinen Verbindungen **80** und **81** aufgenommen wurden.

C1 (3,04;2,94/19,92;19,89), C1a (-/152,55;152,53), C2 (2,28;1,98/26,43), C3 (2,59/43,59;43,58), C4 (-/194,09;194,05), C4a (-/110,90), C5 (7,98/120,16;120,15), C5a (-/124,33), C6 (7,17/121,83), C7 (7,22/122,33), C8 (7,50/110,07), C8a (-/137,29), C9 (3,71/29,67;), C10 (2,61;2,41/57,81;) **C3'-CH₃ (0,84;0,82/19,57;19,48) ✓**

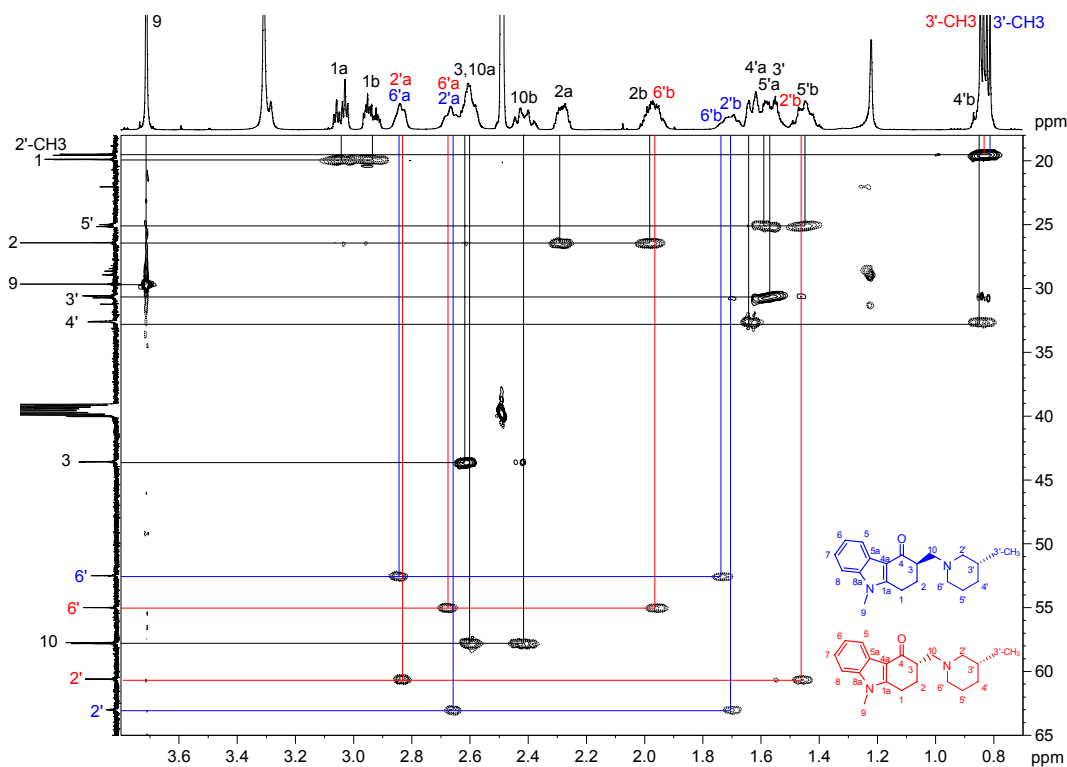


Abb. 2-92: Ausschnitt aus dem HSQC-Spektrum (400 MHz) der Diastereomerenmischung **80/81** im Bereich $\delta_H = 3,8\text{--}0,7$ ppm und $\delta_C = 65\text{--}18$ ppm

Ein wenig diffiziler war die Zuweisung der Signale des Piperidinrings.

In ^1H -NMR-Spektren der reinen Substanzen war bei Verbindung **81** das Multiplett von $\delta_{\text{H}} = 1,77$ ppm bis $\delta_{\text{H}} = 1,64$ ppm nicht erkennbar. Daher muss angenommen werden, dass dieses nur von der Verbindung **80** stammt.

Aus Abb. 2-92 können folglich die Kohlenstoff-Signale bei $\delta_{\text{C}} = 63,00$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 52,50$ ppm der Verbindung **80** zugeordnet werden.

Im HMBC-Spektrum (vgl. Abb. 2-93) koppelt das Signal bei $\delta_{\text{C}} = 63,00$ ppm sowohl mit einem cH-10 ($\delta_{\text{H}} = 2,41$ ppm) als auch mit den Protonen der $3'\text{-CH}_3$ -Gruppe ($\delta_{\text{H}} = 0,82$ ppm), dagegen koppelt das Signal bei $\delta_{\text{C}} = 52,50$ ppm nur mit den cH-10 ($\delta_{\text{H}} = 2,61$ ppm; $\delta_{\text{H}} = 2,41$ ppm). Daher wird für die Verbindung **80** das Signal bei $\delta_{\text{C}} = 63,00$ ppm dem Kohlenstoff $\text{C}2'$ und das Signal bei $\delta_{\text{C}} = 52,50$ ppm dem Kohlenstoff $\text{C}6'$ zugewiesen.

$\text{C}2'$ (2,67;1,69/63,00), $\text{C}6'$ (2,84;1,72/52,50) ✓

Im HSQC ist unter dem Protonen-Signal der $3'\text{-CH}_3$ -Gruppe bei $\delta_{\text{H}} = 0,82$ ppm noch ein zusätzliches Signal bei $\delta_{\text{H}} = 0,82$ ppm zu finden. Die Kohlenstoffatome $\text{C}2'$ und $\text{C}6'$ koppeln mit diesem Signal und einem zweiten Signal bei $\delta_{\text{H}} = 1,62$ ppm. Daher sollte es sich um die Protonen-Signale des Kohlenstoff $\text{C}4'$ handeln.

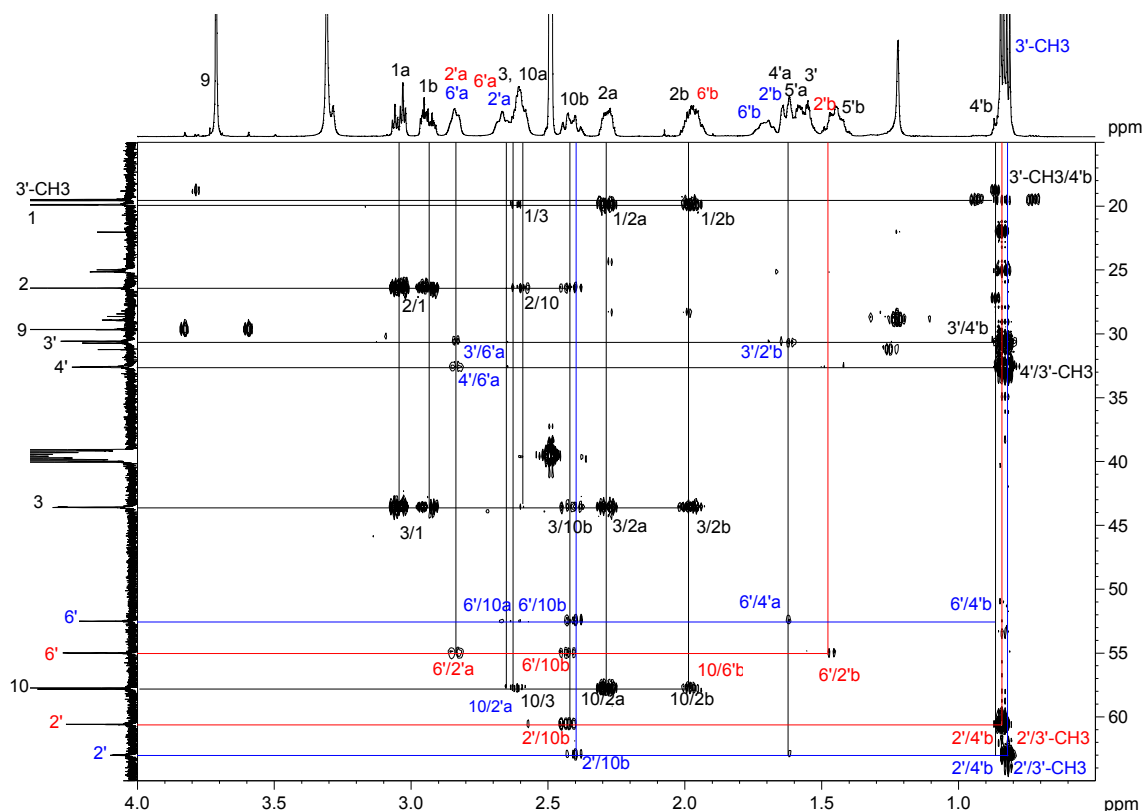


Abb. 2-93: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum (400 MHz) der Diastereomerenmischung **80/81** im Bereich $\delta_{\text{H}} = 4,0\text{-}0,5$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 65\text{-}15$ ppm

Das Kohlenstoff-Signal bei $\delta_C = 60,58$ ppm koppelt sowohl mit den 3'-CH₃-Protonen ($\delta_H = 0,84$ ppm) als auch einem cH-10 ($\delta_H = 2,41$ ppm). Das Signal bei $\delta_C = 54,99$ ppm allerdings koppelt nur mit einem cH-10 ($\delta_H = 2,41$ ppm) und zwei Protonen bei $\delta_H = 2,84$ ppm und $\delta_H = 1,47$ ppm, die zu dem Signal bei $\delta = 60,58$ ppm gehören. Folglich ist das Signal bei $\delta_C = 60,58$ ppm dem C2'-Kohlenstoff der Verbindung **81** und das Signal bei $\delta_C = 54,99$ ppm dem C6'-Kohlenstoff der Verbindung **81** zuzuweisen.

C2' (2,84;1,47/60,58), C6' (2,67;1,95/54,99) ✓

Die Zuordnung der Kohlenstoffe C3', C4' und C5' und deren Protonen erfolgt mit Hilfe des COSY-Spektrums (vgl. Abb. 2-94) in Verbindung mit dem HMBC-Spektrum (vgl. Abb. 2-93).

C3' (1,55/30,74;30,59), C4' (1,62;0,86/32,62;32,58), C5' (1,59;1,47/25,16;25,00) ✓

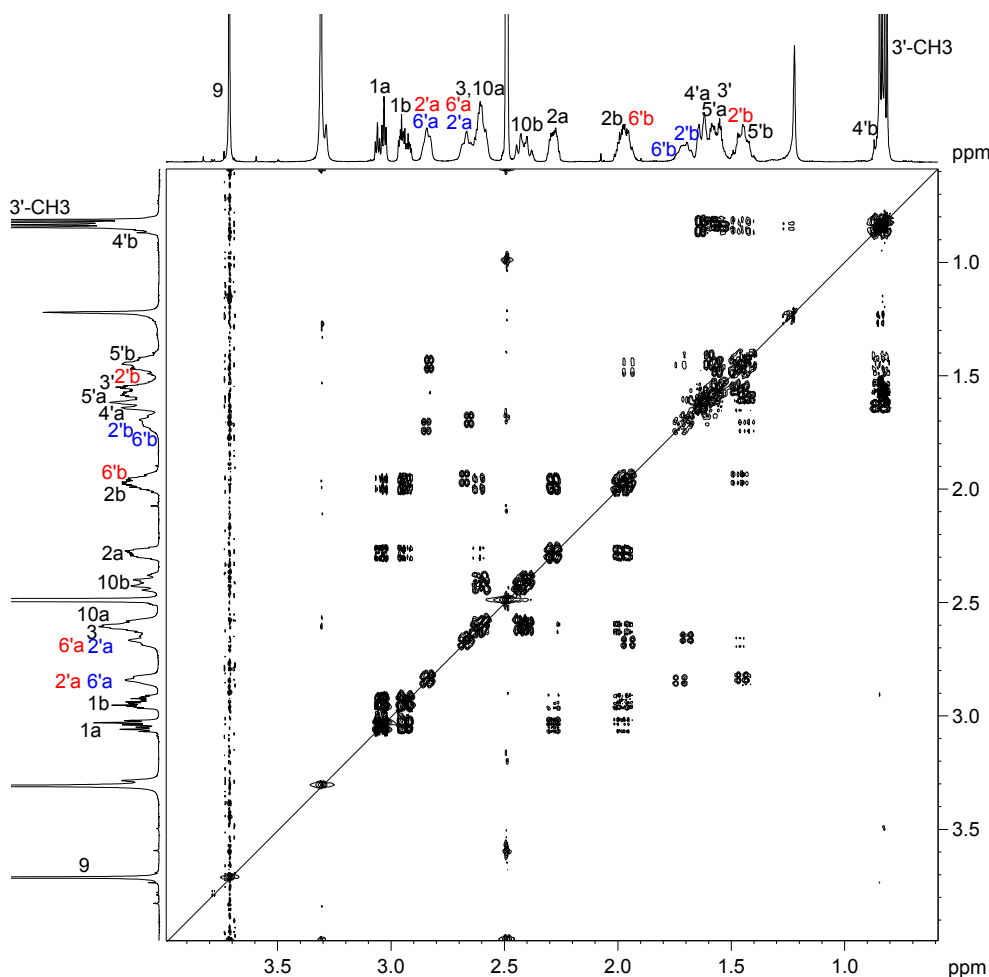


Abb. 2-94: Ausschnitt aus dem COSY-Spektrum (400 MHz) der Diastereomerenmischung **80/81** im Bereich $\delta_H = 4,0-0,5$ ppm

Somit wurden auch hier alle Signale eindeutig zugeordnet.

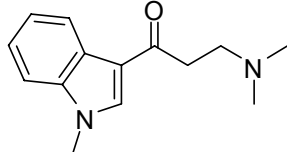
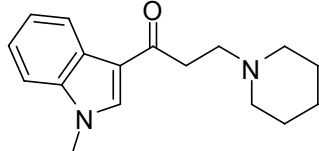
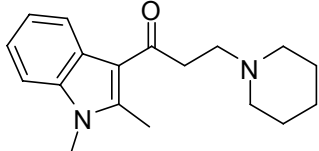
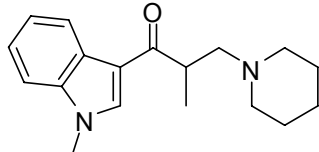
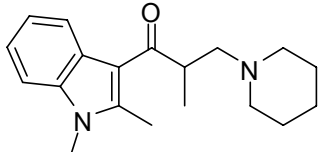
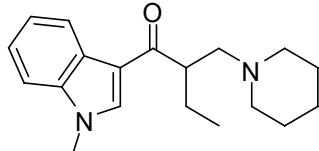
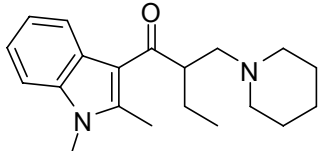
2.3.2 Darstellung der Indolylketon-Derivate

Ausgehend von Verbindung **14** sollte durch eine formale Ringöffnung des Grundkörpers mehr Konformationsfreiheit in das Molekül gebracht werden.

Zunächst wurde Verbindung **85** in einer *MANNICH*-Reaktion mit Paraformaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid synthetisiert [370-372], um die Ausbeuten abschätzen zu können.

Wie erwartet waren die Ausbeuten stets unter 50% der Theorie.

Für die Herstellung der Verbindungen **86** bis **91** wurde ebenfalls eine *MANNICH*-Reaktion mit Paraformaldehyd und Piperidin in HCl-saurer Umgebung verwendet [372, 373].

Verb.		Verb.	
85			
86		89	
87		90	
88		91	

Für eine weitere Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Indolylketon-Derivaten bietet sich allerdings an, auch hier von einem Intermediat auszugehen, das höhere Ausbeuten verspricht. Bei den Tetrahydrocarbazolonderivaten war dies mit der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung **3** möglich. Daher bietet es sich auch hier an, für weitere Untersuchungen ähnliche Intermediate zu bilden [168, 172, 374].

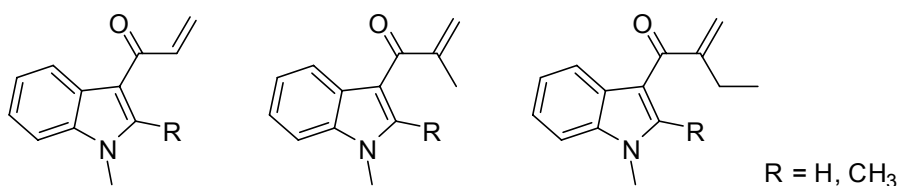


Abb. 2-95: 3-Indolylvinylketone als Intermediate zur Bildung weiterer Serotoninrezeptorliganden

2.3.2.1 Spektrendiskussion von

1-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-(piperidin-1-yl)propan-1-on (**86**)2.3.2.1.1 Interpretation des ^1H -NMR-Spektrum von **86**

Zunächst sind die Lösungsmittelpeaks bei $\delta_{\text{H}} = 3,67$ ppm für 2-Propanol, bei $\delta_{\text{H}} = 2,50$ ppm für DMSO und bei $\delta_{\text{H}} = 2,08$ ppm für Aceton eindeutig zu sehen.

Bei $\delta_{\text{H}} = 10,27$ ppm (1H) ist ein breites Singulett zu erkennen, das dem protonierten Stickstoff des Piperidinrings zuzuordnen ist. Im aromatischen Bereich sind 5 Signale zu erkennen ($\delta_{\text{H}} = 8,45$ ppm (1H); $\delta_{\text{H}} = 8,18$ ppm (1H); $\delta_{\text{H}} = 7,56$ ppm (1H); $\delta_{\text{H}} = 7,31$ ppm (1H); $\delta_{\text{H}} = 7,26$ ppm (1H)), die dem Indol zuzuordnen sind. Das Singulett bei $\delta_{\text{H}} = 8,45$ ppm (1H) kann eindeutig dem *cH*-2 zugeordnet werden. Der Signalaufspaltung zufolge müssten die Signale bei $\delta_{\text{H}} = 8,18$ ppm (1H) und $\delta_{\text{H}} = 7,56$ ppm (1H) zu dem *cH*-4 bzw. *cH*-7 und die Signale bei $\delta_{\text{H}} = 7,31$ ppm (1H) und $\delta_{\text{H}} = 7,26$ ppm (1H) entsprechend zu dem *cH*-5 bzw. *cH*-6 gehören.

Für das Singulett bei $\delta_{\text{H}} = 3,89$ ppm (3H) lässt das Molekül nur eine Zuordnung zur CH_3 -Gruppe am Indol (C8-H_3) zu. Ansonsten sind noch Multipletts bei $\delta_{\text{H}} = 3,49\text{--}3,45$ ppm (6H), $\delta_{\text{H}} = 2,98\text{--}2,86$ ppm (2H), $\delta_{\text{H}} = 1,84\text{--}1,68$ ppm (5H) und bei $\delta_{\text{H}} = 1,46\text{--}1,30$ ppm (1H) erkennbar.

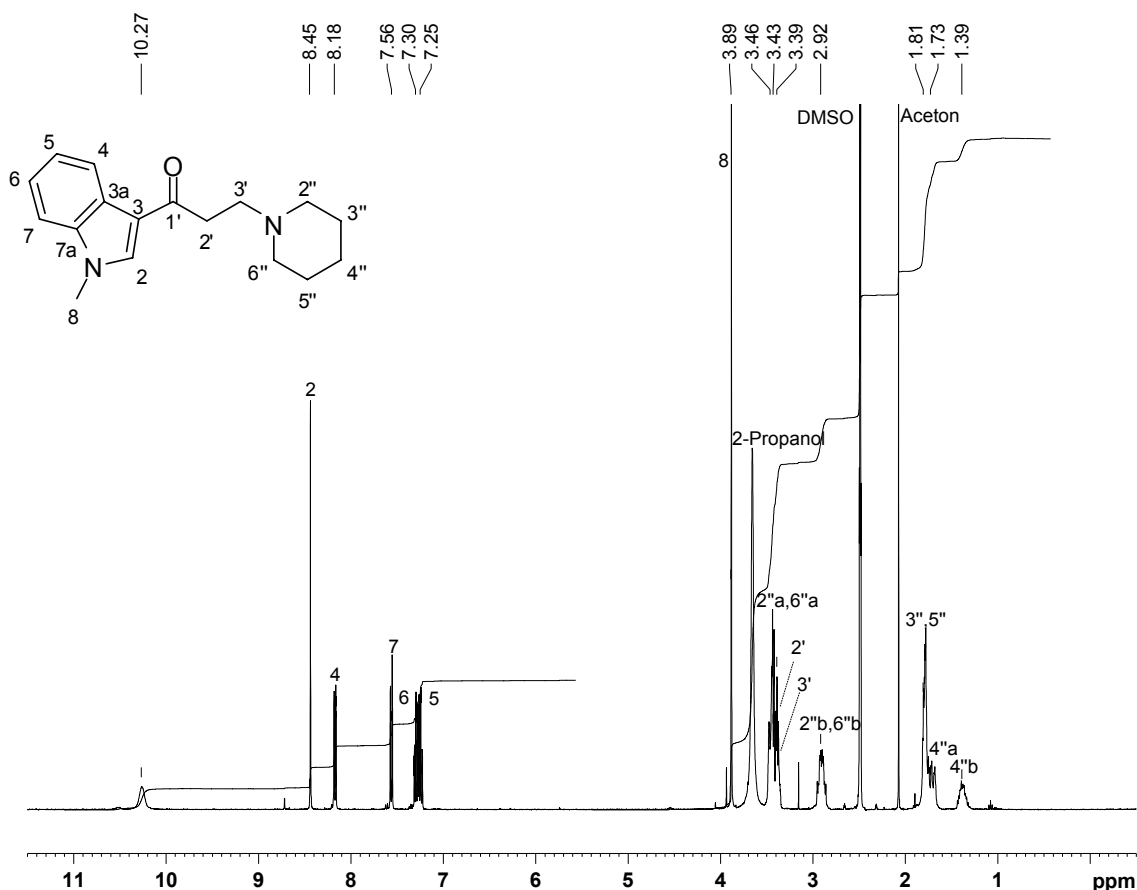


Abb. 2-96: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz) der Verbindung **86**, aufgenommen in DMSO-d_6

2.3.2.1.3 Interpretation der zweidimensionalen-Spektren von 86

Als Startpunkt dient das HSQC-Spektrum (vgl. Abb. 2-98).

Im Bereich von $\delta_C = 141$ bis $\delta_C = 108$ ppm ist zunächst ersichtlich, dass es sich bei allen Signalen um CH- bzw. CH₃-Gruppen handeln muss. Desweiteren sind bei $\delta_C = 137,26$ ppm, $\delta_C = 125,58$ ppm und $\delta_C = 114,50$ ppm Kohlenstoff-Signale zu finden, die keine Korrelation mit Protonen besitzen und die folglich C3, C3a und C7a zuzuordnen sind. Eine genaue Zuordnung ist aber bis hierhin noch nicht möglich.

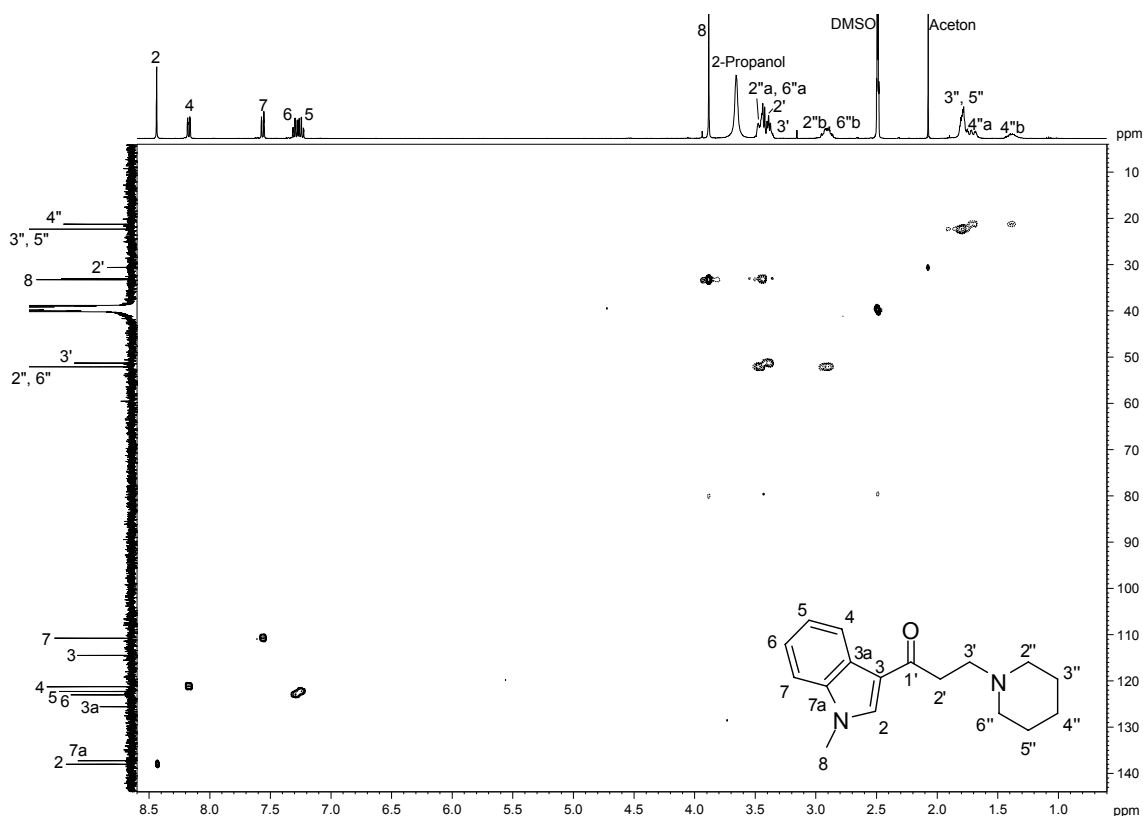


Abb. 2-98: HSQC-Spektrum (400 MHz) der Verbindung **86**, aufgenommen in DMSO-d₆

Für den Bereich $\delta_C = 58$ bis $\delta_C = 18$ ppm ist im Protonenspektrum ein Singulett bei $\delta_H = 3,89$ ppm (3H) ersichtlich, welches die Zuordnung zur CH₃-Gruppe am Indol (C8-H₃) bestätigt. Diesem ist das Kohlenstoff-Signal für $\delta_C = 33,27$ ppm zuzuweisen (Abb. 2-99).

C1' (-/190,55), **C8 (3,89/33,27)** ✓

Außerdem ist zu erkennen, dass die Protonen bei $\delta_H = 3,46$ ppm (2H) und $\delta_H = 2,92$ ppm (2H) zu einem Kohlenstoff-Signal bei $\delta_C = 52,12$ ppm und die Protonen bei $\delta_H = 1,73$ ppm (1H) und $\delta_H = 1,39$ ppm (1H) zu einem anderen Kohlenstoffatom bei $\delta_C = 21,31$ ppm gehören (Abb. 2-99).

Der Kohlenstoff C1' ($\delta_C = 190,55$ ppm) koppelt mit Protonen bei $\delta_H = 3,39$ ppm, die folglich die *cH*-3' sein sollten (Abb. 2-101).

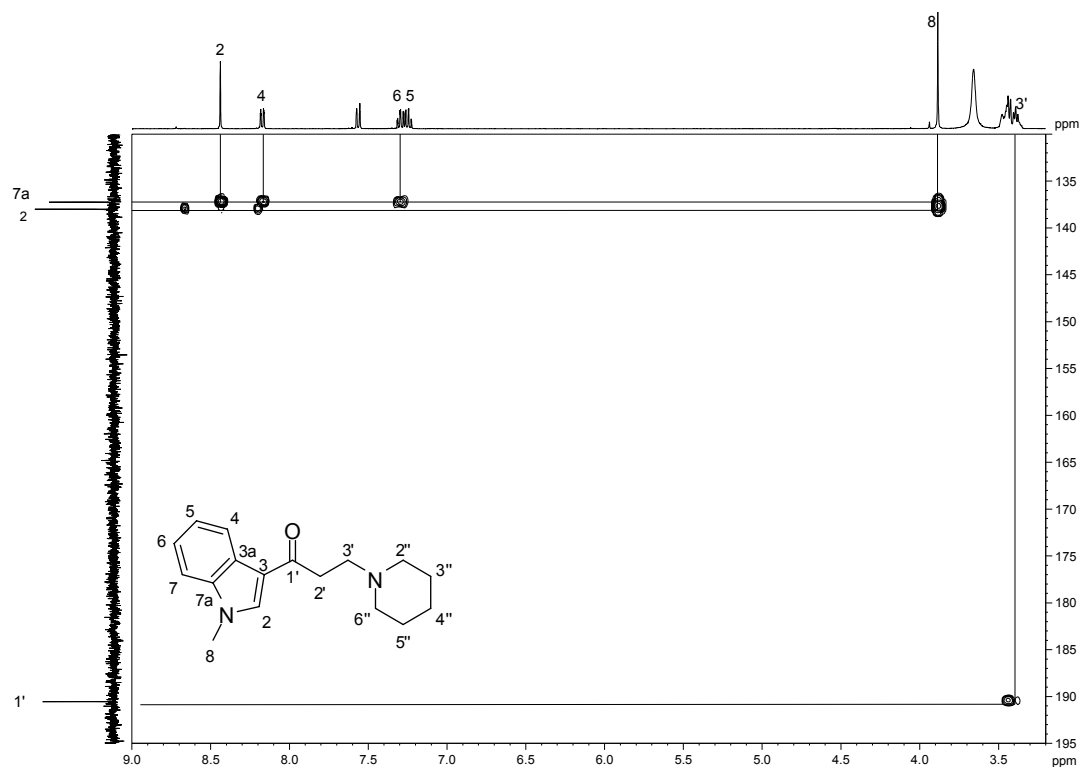


Abb. 2-101: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum (400 MHz) der Verbindung **86**
im Bereich $\delta_H = 9,0\text{-}3,2$ ppm und $\delta_C = 195\text{-}130$ ppm

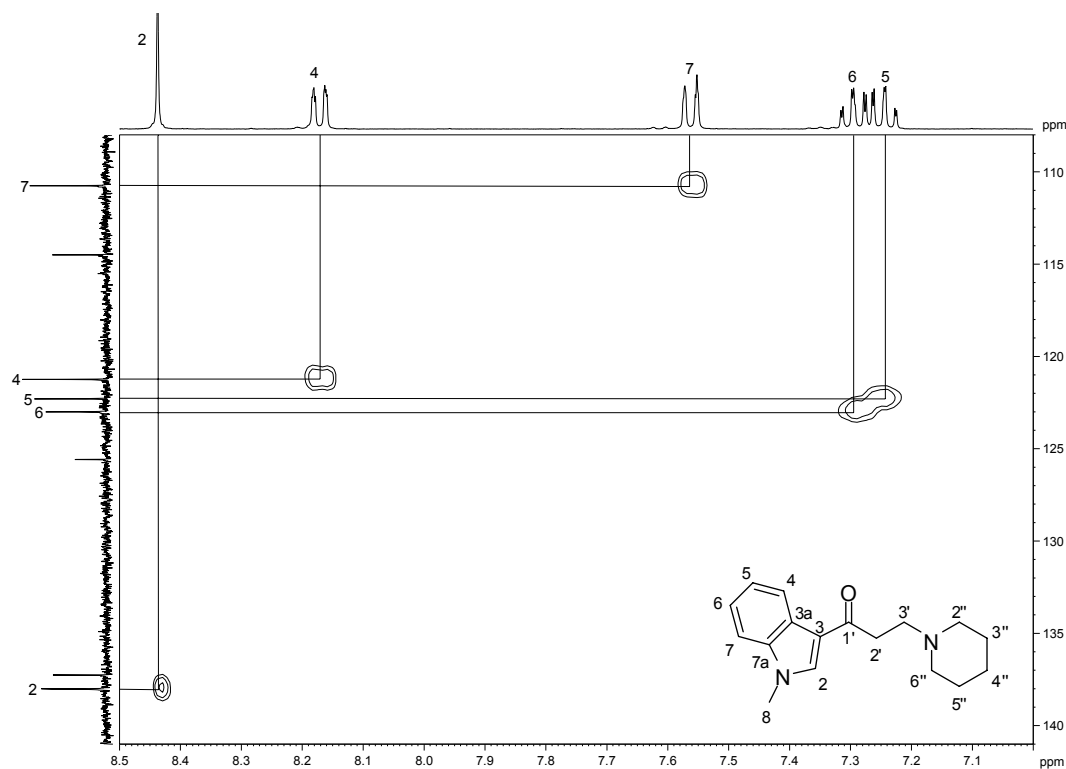


Abb. 2-102: Ausschnitt aus dem HSQC-Spektrum (400 MHz) der Verbindung **86**
im Bereich $\delta_H = 8,5\text{-}7,0$ ppm und $\delta_C = 141\text{-}108$ ppm

Im HSQC (Abb. 2-102) wird deutlich, dass dem Proton bei $\delta_{\text{H}} = 8,45$ ppm der Kohlenstoff C2 ($\delta_{\text{C}} = 138,01$ ppm) zuzuordnen ist.

Aus Abb. 2-103 kann man eine Wechselwirkung des Kohlenstoffes C3' mit Protonen bei $\delta_{\text{H}} = 3,46$ ppm erkennen. Die einzigen Protonen, mit denen eine Wechselwirkung stattfinden kann, sind die *cH-2''* und *cH-6''*.

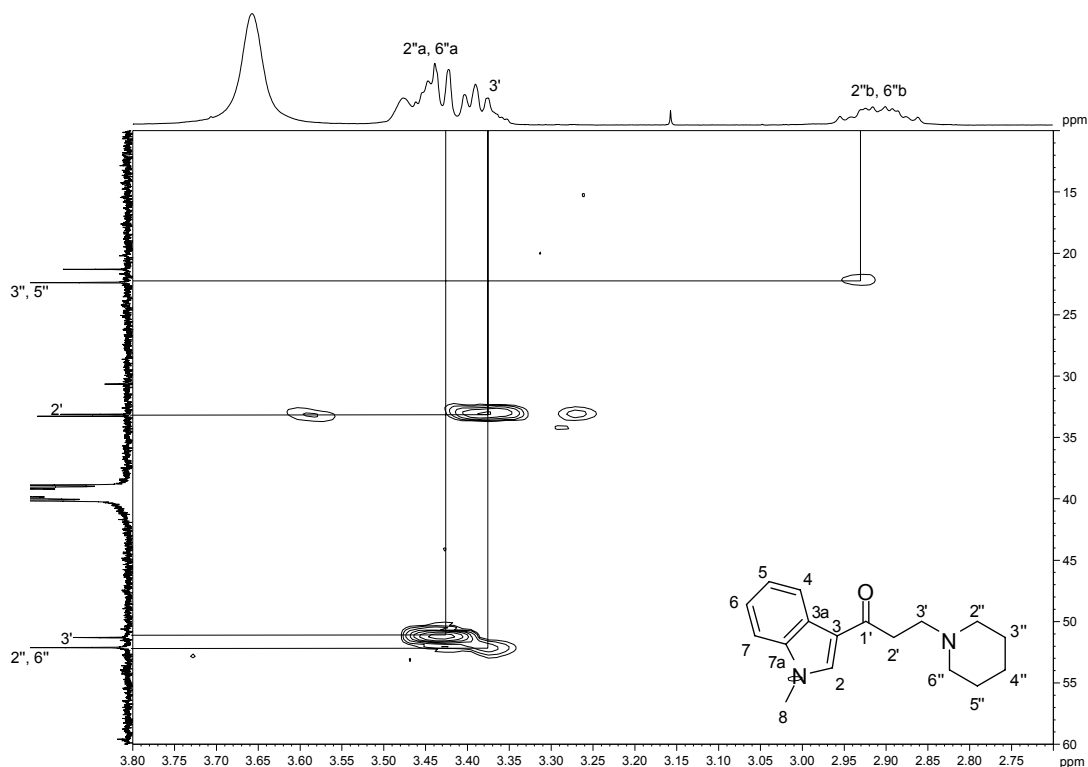


Abb. 2-103: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum (400 MHz) der Verbindung **86** im Bereich $\delta_{\text{H}} = 3,8\text{--}2,7$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 60\text{--}10$ ppm

In Abb. 2-104 zeigt das *cH-2* ($\delta_{\text{H}} = 8,45$ ppm) Korrelationen mit drei Kohlenstoffen bei $\delta_{\text{C}} = 137,26$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 125,58$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 114,50$ ppm. In Abb. 2-100 wurde bereits der Kohlenstoff C8 und der Kohlenstoff C1' vergeben. Folglich bleiben für diese Signale nur noch die Kohlenstoffe C3, C3a und C7a. Der Kohlenstoff C7a sollte zusätzlich noch Korrelationen *cH-2*, *cH-4*, *cH-6* und *cH-8* zeigen (Abb. 2-101, Abb. 2-104). Daher kann dem Kohlenstoff C7a nur das Signal bei $\delta_{\text{C}} = 137,26$ ppm zugeordnet werden.

C2 (8,45/138,01), C8 (3,89/33,27), C1' (-/190,55), C3' (3,39/51,31), **C7a (-/137,26)** ✓

Aus Abb. 2-104 lässt sich ebenfalls ableiten, dass das Kohlenstoff-Signal bei $\delta_{\text{C}} = 114,50$ ppm nur mit dem *cH-2* ($\delta_{\text{H}} = 8,45$ ppm) und leicht mit dem Signal bei $\delta_{\text{H}} = 8,18$ ppm wechselwirkt, das Signal bei $\delta_{\text{C}} = 125,58$ ppm dagegen mit dem *cH-2* ($\delta_{\text{H}} = 8,45$ ppm) und mit aromatischen Protonen bei $\delta_{\text{H}} = 7,56$ ppm und $\delta_{\text{H}} = 7,25$ ppm.

Daher muss das Signal bei $\delta_C = 114,50$ vom Kohlenstoff C3 stammen, da dieser neben dem *cH*-2 nur maximal mit einem weiteren aromatischen Proton koppelt.

C2 (8,45/138,01), C7a (-137,26), C8 (3,89/33,27), C1' (-190,55), C3' (3,39/51,31), **C3 (-114,50) ✓**

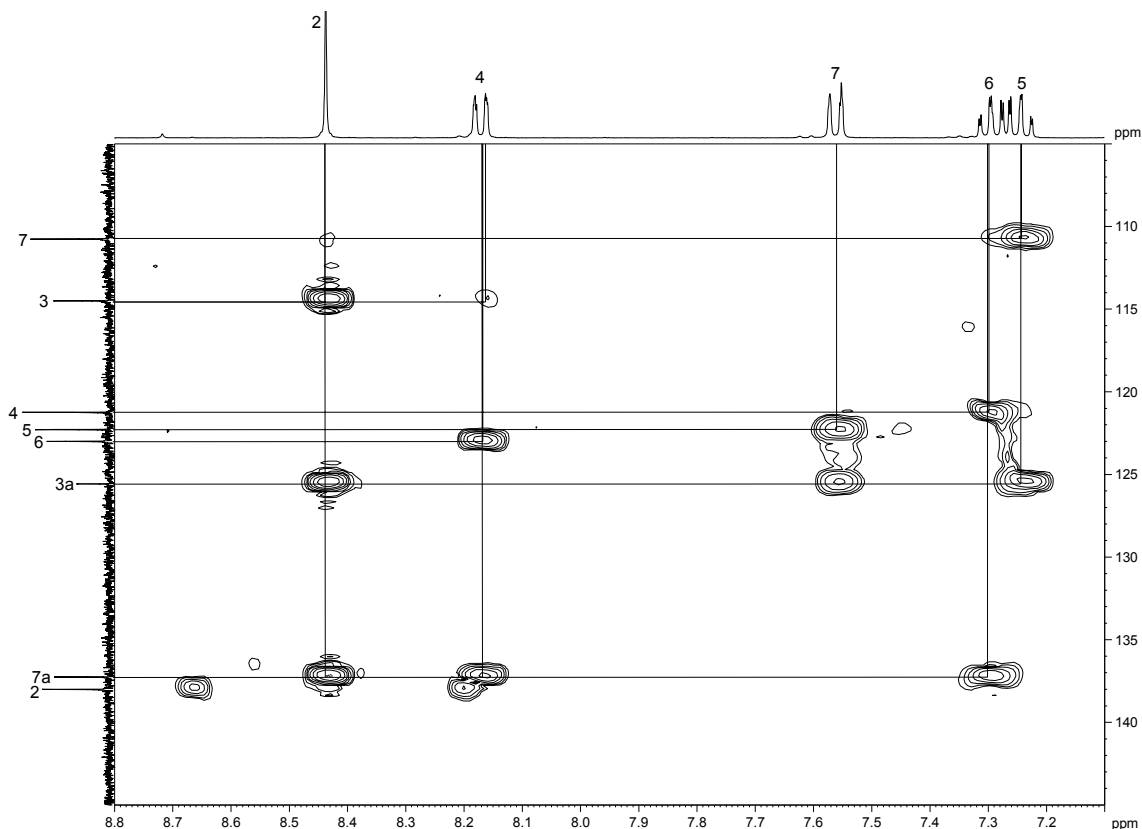


Abb. 2-104: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum (400 MHz) der Verbindung **86**
im Bereich $\delta_H = 8,8-7,1$ ppm und $\delta_C = 145-105$ ppm

In Abb. 2-104 deutet die leichte Wechselwirkung des Kohlenstoff C3 mit dem Proton bei $\delta_H = 8,18$ ppm darauf hin, dass es sich dabei möglicherweise um das *cH*-4 handelt. Wenn das Signal bei $\delta_C = 125,58$ ppm vom Kohlenstoff C3a stammt, sollte dieser mit den *cH*-2, *cH*-5 und *cH*-7 koppeln. Die Aufspaltung der Signale weist den Signalen bei $\delta_H = 8,18$ ppm und $\delta_H = 7,56$ ppm die Protonen der Kohlenstoffe C4 und C7 und den Signalen bei $\delta_H = 7,30$ ppm und $\delta_H = 7,25$ ppm eher die Protonen der Kohlenstoffe C5 und C6 zu. Handelt es sich bei dem Signal bei $\delta_C = 125,58$ ppm um den Kohlenstoff C3a, so sollte dieser mit den *cH*-5 und *cH*-7 koppeln, wobei es sich wahrscheinlich bei dem Protonen bei $\delta_H = 7,56$ ppm eher um das *cH*-7 und dem Proton bei $\delta_H = 7,25$ ppm eher um das *cH*-5 handelt. Der Kohlenstoff C7a ($\delta_C = 137,26$ ppm) koppelt mit Protonen bei $\delta_H = 8,18$ ppm (wahrscheinlich *cH*-4) und $\delta_H = 7,30$ ppm (wahrscheinlich *cH*-6). Zusätzlich ist für das Signal bei $\delta_C = 125,58$ ppm eine Kopplung mit dem *cH*-2 ($\delta_H = 8,45$ ppm), einem Proton $\delta_H = 7,56$ ppm (wahrscheinlich *cH*-7) und einem Proton

bei $\delta_{\text{H}} = 7,25$ ppm (wahrscheinlich *cH*-5) erkennbar. Dies bestätigt die vorher getroffene Zuordnung.

Diese Zuordnung wird mittels COSY-Spektrum abgesichert. Aus Abb. 2-105 ist für das Signals bei $\delta_{\text{H}} = 7,25$ ppm sowohl eine Kopplung mit dem Signal $\delta_{\text{H}} = 7,30$ ppm als auch mit dem Signal bei $\delta_{\text{H}} = 8,18$ ppm ersichtlich. Dies deutet auf das Proton des Kohlenstoffes C5 oder C6 hin. Außerdem kann eine Interaktion des Signals bei $\delta_{\text{H}} = 7,30$ ppm mit den Signalen bei $\delta_{\text{H}} = 7,25$ ppm und $\delta_{\text{H}} = 7,56$ ppm entnommen werden. Hierbei kann es sich nur um das Proton des Kohlenstoffes C5 oder C6 handeln. Für das Signal bei $\delta_{\text{H}} = 7,56$ ppm ist nur eine Kopplung zum Signal bei $\delta_{\text{H}} = 7,30$ ppm erkennbar und beim Signal bei $\delta_{\text{H}} = 8,18$ ppm findet man nur eine Kopplung zum Signal bei $\delta_{\text{H}} = 8,18$ ppm. Bei diesen beiden Signalen kann es sich folglich nur um die Protonen der Kohlenstoffe C4 bzw. C7 handeln.

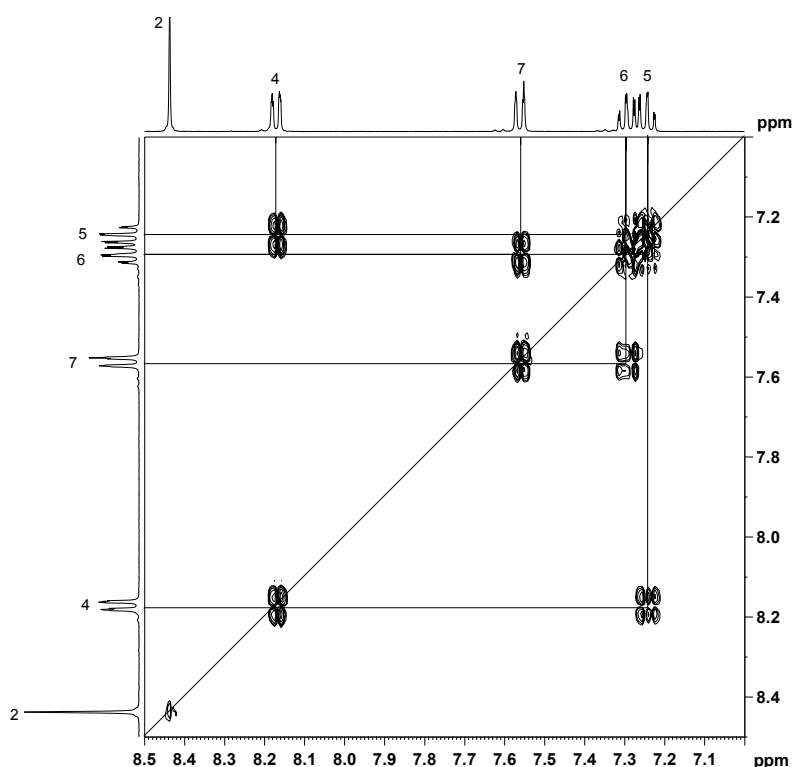


Abb. 2-105: Ausschnitt aus dem COSY-Spektrum (400 MHz) der Verbindung **86** im Bereich $\delta_{\text{H}} = 8,5$ - $7,0$ ppm

Damit haben sich die zuvor getroffenen Vermutungen bestätigt und so lässt sich das Signal bei $\delta_{\text{H}} = 8,18$ ppm dem Kohlenstoff C4, das Signal bei $\delta_{\text{H}} = 7,56$ ppm dem Kohlenstoff C7, das Signal bei $\delta_{\text{H}} = 7,30$ ppm dem Kohlenstoff C6 und das Signal bei $\delta_{\text{H}} = 7,25$ ppm dem Kohlenstoff C5 zuteilen.

Das HSQC-Spektrum (Abb. 2-102) liefert zu den Protonen-Signalen die zugehörigen Kohlenstoff-Signale.

C2 (8,45/138,01), C3 (-/114,50), C7a (-/137,26), C8 (3,89/33,27), C1' (-/190,55), C3' (3,39/51,31), **C3a (-/125,58), C4 (8,18/121,44), C5 (7,25/122,29), C6 (7,30/123,00), C7 (7,56/110,76) ✓**

Bis jetzt sind die meisten Signale zwischen $\delta_C = 52,12$ ppm bis $\delta_C = 21,31$ ppm noch nicht den Signalen zwischen $\delta_H = 3,89$ ppm bis $\delta_H = 1,39$ ppm zugeordnet worden.

Aus Abb. 2-99 ist erkennbar, dass die Protonen bei $\delta_H = 3,46$ ppm (2H) und $\delta_H = 2,92$ ppm (2H) zu einem Signal bei $\delta_H = 52,12$ ppm und die Protonen bei $\delta_H = 1,73$ ppm (1H) und $\delta_H = 1,39$ ppm (1H) zu einem anderen Kohlenstoffatom bei $\delta_C = 21,31$ ppm gehören. Außerdem weist das Signal bei $\delta_H = 1,81$ ppm (4H) nur ein Kohlenstoff-Signal bei $\delta_C = 22,38$ ppm auf. Nachdem zu den Kohlenstoff-Signalen bei $\delta_C = 22,38$ ppm und bei $\delta_C = 52,12$ ppm jeweils 4 Protonen gehören, kann man zu dem Schluss kommen, dass sich dort die Signale von jeweils 2 Kohlenstoffatomen überlagern. Das ist nicht verwunderlich, da es sich bei den Kohlenstoffen C2'' und C6'' bzw. C3'' und C5'' um äquivalente Atome handelt, die sich wegen ihrer identischen Umgebung nicht unterscheiden lassen.

Theoretisch sollte eine Korrelation des Kohlenstoffes C3 ($\delta_C = 114,50$ ppm) mit den *cH*-2' gefunden werden, welche aber nicht erkennbar ist.

In Abb. 2-103 ist eine Kopplung der *cH*-3' ($\delta_H = 3,39$ ppm) mit einem Kohlenstoff-Signal bei $\delta_C = 52,12$ ppm zu finden. Dabei sollte es sich um Protonen der Kohlenstoffe C2'' und C6'' handeln. Außerdem ist eine Kopplung des Kohlenstoff-Signals bei $\delta_C = 33,12$ ppm mit den *cH*-3' ($\delta_H = 3,39$ ppm) zu sehen, was für das Signal des Kohlenstoffes C2' spricht.

Um diese Behauptungen zu überprüfen, werden erneut die Kopplungen aus dem COSY-Spektrum (Abb. 2-106) benötigt.

Als Startpunkt wird das Signal für die *cH*-3' ($\delta_H = 3,39$ ppm) verwendet. Hier wird nur eine Kopplung zu einem Signal bei $\delta_H = 3,43$ ppm (2H) beobachtet.

Für das Signal bei $\delta_H = 3,43$ ppm (2H) ist ebenfalls nur eine Kopplung mit dem Signal der *cH*-3' ($\delta_H = 3,39$ ppm) erkennbar. Folglich sollte das Signal bei $\delta_H = 3,43$ ppm zu den Protonen des Kohlenstoffes C2' gehören.

Für das Signal bei $\delta_H = 3,46$ ppm (2H) kann man nur eine Kopplung mit $\delta_H = 2,92$ ppm (2H) und zusätzlich mit $\delta_H = 1,81$ ppm (4H) ausmachen, für das Signal bei $\delta_H = 2,92$ ppm (2H) nur eine Kopplung mit den Signalen $\delta_H = 3,46$ ppm (2H) und $\delta_H = 1,81$ ppm (4H).

Für das Signal bei $\delta_H = 1,81$ ppm (4H) ist eine Korrelation mit den Signalen $\delta_H = 3,46$ ppm (2H), $\delta_H = 2,92$ ppm (2H), $\delta_H = 1,73$ ppm (1H) und $\delta_H = 1,39$ ppm (1H) zu finden,

für die Signale bei $\delta_H = 1,73$ ppm (1H) und $\delta_H = 1,39$ ppm (1H) jedoch nur eine Kopplung miteinander und mit einem Signal bei $\delta_H = 1,81$ ppm (4H).

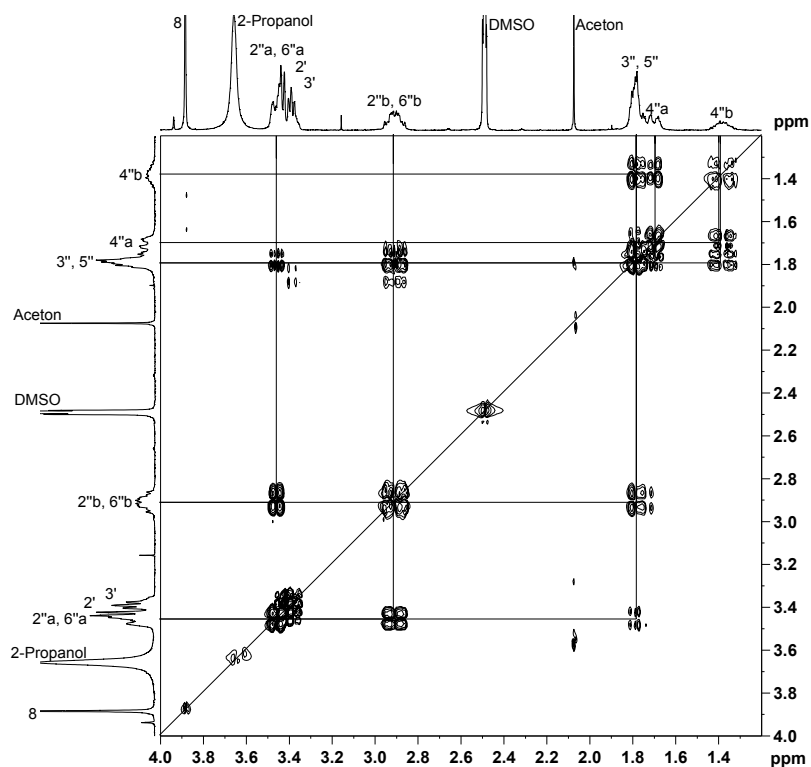


Abb. 2-106: Ausschnitt aus dem COSY-Spektrum (400 MHz) der Verbindung **86** im Bereich $\delta_H = 4,0$ -1,2 ppm

Mit Hilfe der Signalaufspaltung und dem HSQC-Spektrum (Abb. 2-99) ist folgende Zuordnung zu treffen. Dem Kohlenstoff C2' werden das Signal bei $\delta_C = 33,12$ ppm und die Protonen bei $\delta_H = 3,43$ ppm zugeordnet. Zu den Protonen bei $\delta_H = 3,46$ ppm (2H) und $\delta_H = 2,92$ ppm (2H) gehören die Kohlenstoffe C2'' und C6'' mit einem überlagerten Signal bei $\delta_C = 52,12$ ppm. Den 4 Protonen bei $\delta_H = 1,81$ ppm werden die Kohlenstoffe C3'' und C5'' mit einem ebenfalls überlagerten Signal bei $\delta_C = 22,38$ ppm zugewiesen. Für die Protonen-Signale bei $\delta_H = 1,73$ ppm und $\delta_H = 1,39$ ppm bleibt schließlich das Kohlenstoff-Signal bei $\delta_C = 21,31$ ppm und wird somit dem Kohlenstoff C4'' zugeteilt.

C2 (8,45/138,01), C3 (-/114,50), C3a (-/125,58), C4 (8,18/121,44), C5 (7,25/122,29), C6 (7,30/123,00), C7 (7,56/110,76), C7a (-/137,26), C8 (3,89/33,27), C1' (-/190,55), C3' (3,39/51,31), **C2' (3,43/33,12)**, **C2''/C6'' (3,46;2,93/52,12)**, **C3''/C5'' (1,81/22,38)**, **C4'' (1,73;1,39/21,31) ✓**

Somit wurden alle Signale eindeutig zugeordnet.

2.3.2.2 Spektrendiskussion von

2-Methyl-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-3-(piperidin-1-yl)propan-1-on (87)

2.3.2.2.1 Interpretation des ^1H -NMR-Spektrum von 87

Zunächst sind die Lösungsmittelpeaks bei $\delta_{\text{H}} = 3,32$ ppm dem H_2O , bei $\delta_{\text{H}} = 2,49$ ppm dem DMSO und bei $\delta_{\text{H}} = 2,07$ ppm dem Aceton zuzuweisen.

Bei $\delta_{\text{H}} = 10,30$ ppm (1H) ist ein breites Singulett für den protonierten Stickstoff des Piperidinrings (Fällung als Hydrochlorid) zu erkennen.

Im aromatischen Bereich sind 5 Signale zu erkennen ($\delta_{\text{H}} = 8,56$ ppm (1H); 8,20 ppm (1H); 7,57 ppm (1H); 7,30 ppm (1H); 7,25 ppm (1H)), die dem Indol zuzuordnen sind.

Für das Singulett bei $\delta_{\text{H}} = 3,89$ ppm (3H) lässt das Molekül nur das Signal CH_3 -Gruppe am Indol (C8-H_3) zu.

Das Duplett bei $\delta_{\text{H}} = 1,24$ ppm (3H) ist eindeutig den Protonen des Kohlenstoffes C4' zuzuteilen.

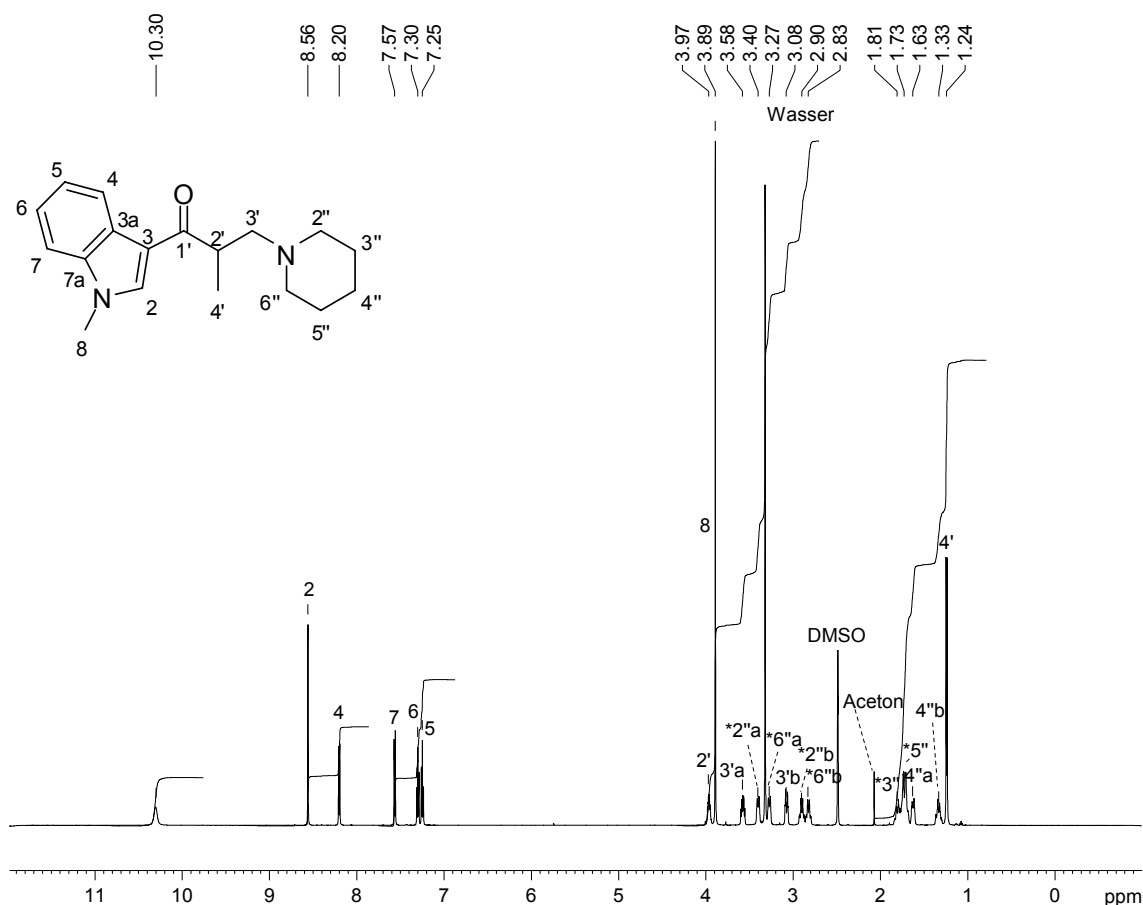


Abb. 2-107: ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **87**, aufgenommen in DMSO-d_6

2.3.2.2.2 Interpretation des ^{13}C -NMR-Spektrum von **87**

Die Signale von $\delta_{\text{C}} = 39,92$ ppm bis $\delta_{\text{C}} = 39,08$ ppm kommen vom Lösungsmittel DMSO.

Eine genaue Zuordnung ist nur für $\delta_{\text{C}} = 194,92$ ppm möglich. Im Vergleich mit anderen Spektren sollte dieses Signal zum Kohlenstoff C-1' gehören.

C1' (-/194,92) ✓

Die acht Signale im Bereich von $\delta_{\text{C}} = 138,28$ ppm bis $\delta_{\text{C}} = 110,77$ ppm sind den Kohlenstoffatomen des Indols, die restlichen Kohlenstoffe zwischen $\delta_{\text{C}} = 57,48$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 18,94$ ppm sind der Seitenkette und dem Piperidinring zuzuordnen.

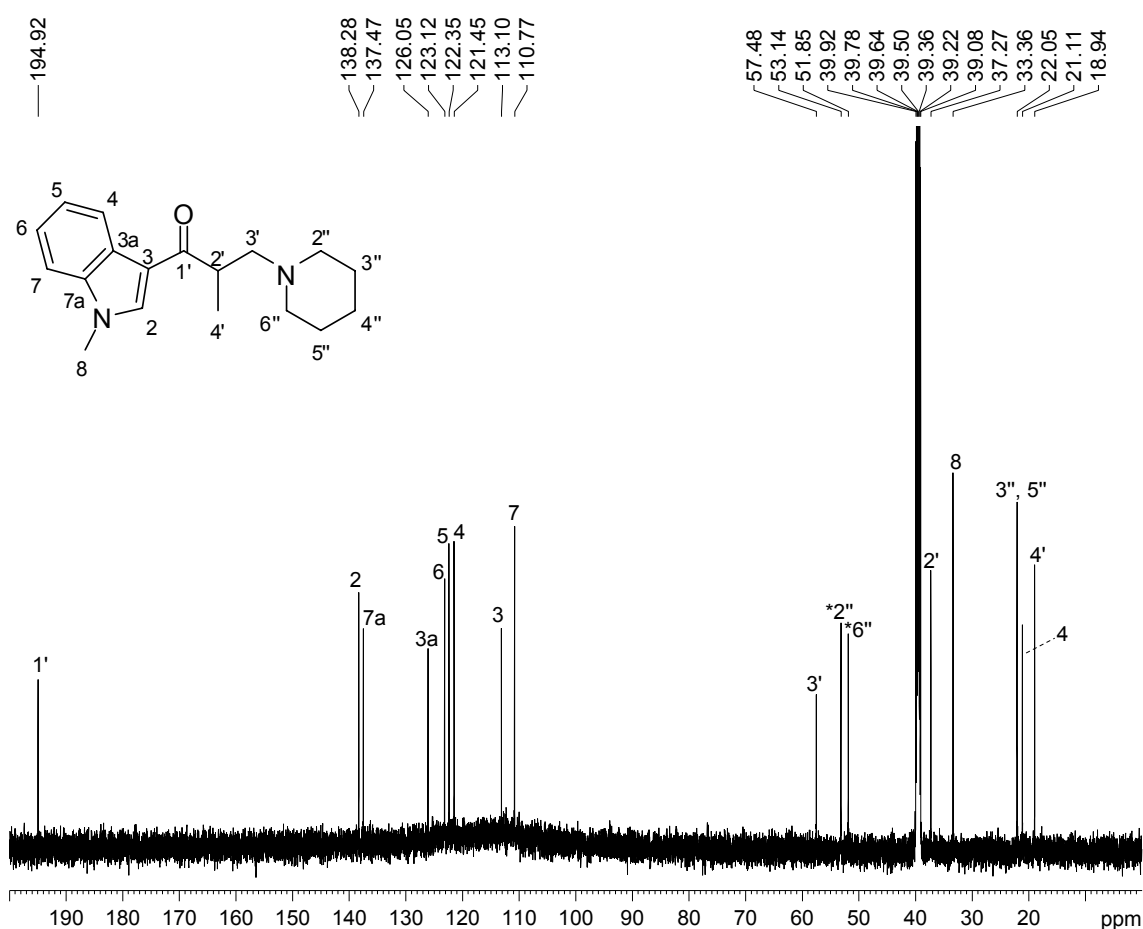


Abb. 2-108: ^{13}C -NMR-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **87**, aufgenommen in DMSO-d_6

2.3.2.2.3 Interpretation der zweidimensionalen-Spektren von 87

Die Analyse der Indol-Signale erfolgt analog den Spektren von **86**. Entsprechend sind folgende Signale zugeordnet:

C1' (-/194,92), C2 (8,56/138,28), C3 (-/113,10), C3a (-/126,05), C4 (8,20/121,45), C5 (7,25/122,35), C6 (7,30/123,12), C7 (7,57/110,77), C7a (-/137,47), C8 (3,89/33,36) ✓

Unterschiede sind im Bereich der Seitenkette und ein wenig im Bereich der Protonen des Piperidinrings erkennbar.

Das Duplett bei $\delta_H = 1,24$ ppm lässt sich eindeutig den $cH-4'$ zuordnen (vgl. Abb. 2-109).

C2 (8,56/138,28), C3 (-/113,10), C3a (-/126,05), C4 (8,20/121,45), C5 (7,25/122,35), C6 (7,30/123,12), C7 (7,57/110,77), C7a (-/137,47), C8 (3,89/33,36), C1' (-/194,92), C4' (1,24/18,94) ✓

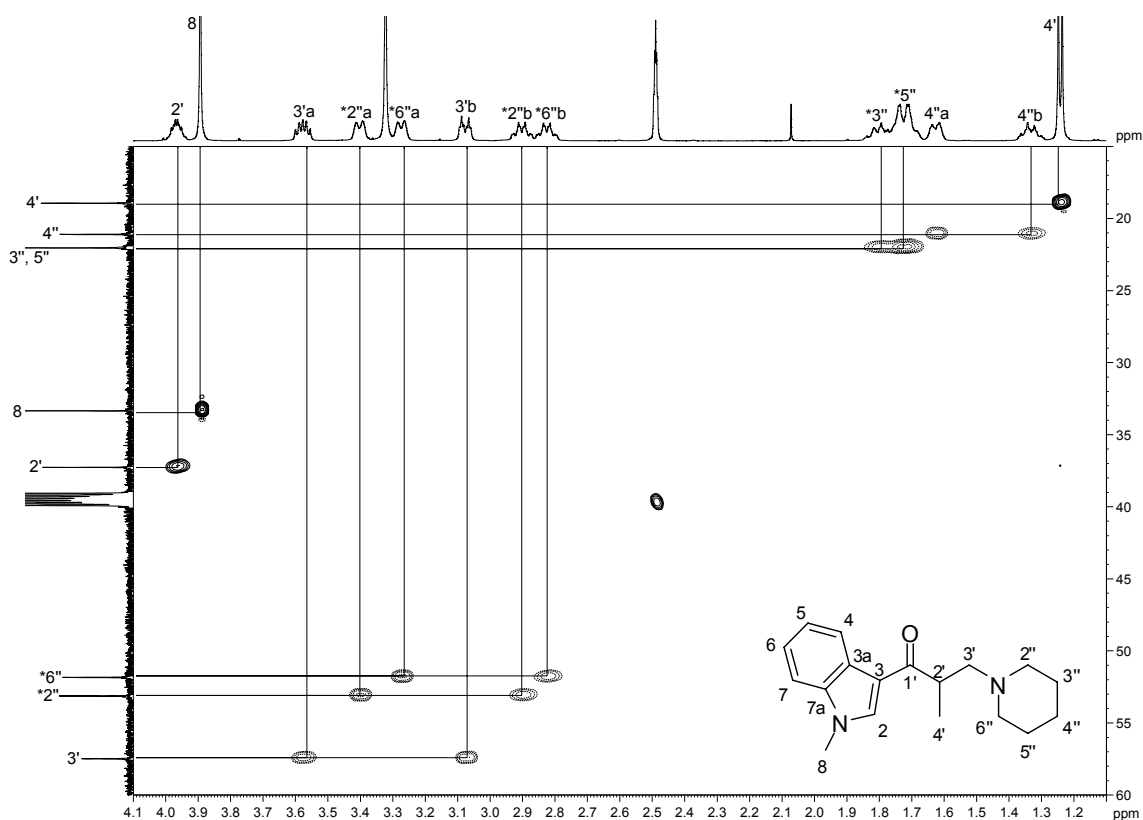


Abb. 2-109: Ausschnitt aus dem HSQC-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **87**
im Bereich $\delta_H = 4,1-1,1$ ppm und $\delta_C = 60-15$ ppm

In Abb. 2-110 ist eine Kopplung des Kohlenstoff C1' mit den Signalen bei $\delta_H = 8,56$ ppm ($cH-2$), $\delta_H = 1,24$ ppm ($cH-4'$), bei $\delta_H = 3,97$ ppm (1H) und 2 Signalen bei $\delta_H = 3,58$ ppm (1H) und $\delta_H = 3,08$ ppm (1H), die von demselben Kohlenstoff stammen, erkennbar. Folglich sollte das Signal bei $\delta_H = 3,97$ ppm (1H) zum Kohlenstoff C2' zugeordnet werden.

gehören und die beiden anderen Signale zum Kohlenstoff C3' (vgl. Abb. 2-110). Eine Analyse des HSQC-Spektrum (vgl. Abb. 2-109) liefert eine Zuordnung des Signal bei $\delta_{\text{H}} = 3,97$ ppm (1H) zu einem Kohlenstoff bei $\delta_{\text{C}} = 37,27$ ppm mit einem oder drei Protonen. Das trifft nur für das Kohlenstoff C2' zu. Damit sind gleichzeitig auch die Protonen bei $\delta_{\text{H}} = 3,58$ ppm (1H) und $\delta_{\text{H}} = 3,08$ ppm (1H) dem Kohlenstoff C3' bei einem Signal von $\delta_{\text{C}} = 57,48$ ppm zuzuweisen.

C2 (8,56/138,28), C3 (-/113,10), C3a (-/126,05), C4 (8,20/121,45), C5 (7,25/122,35), C6 (7,30/123,12), C7 (7,57/110,77), C7a (-/137,47), C8 (3,89/33,36), C1' (-/194,92), C4' (1,24/18,94), **C2' (3,97/37,27), C3' (3,58;3,08/57,48) ✓**

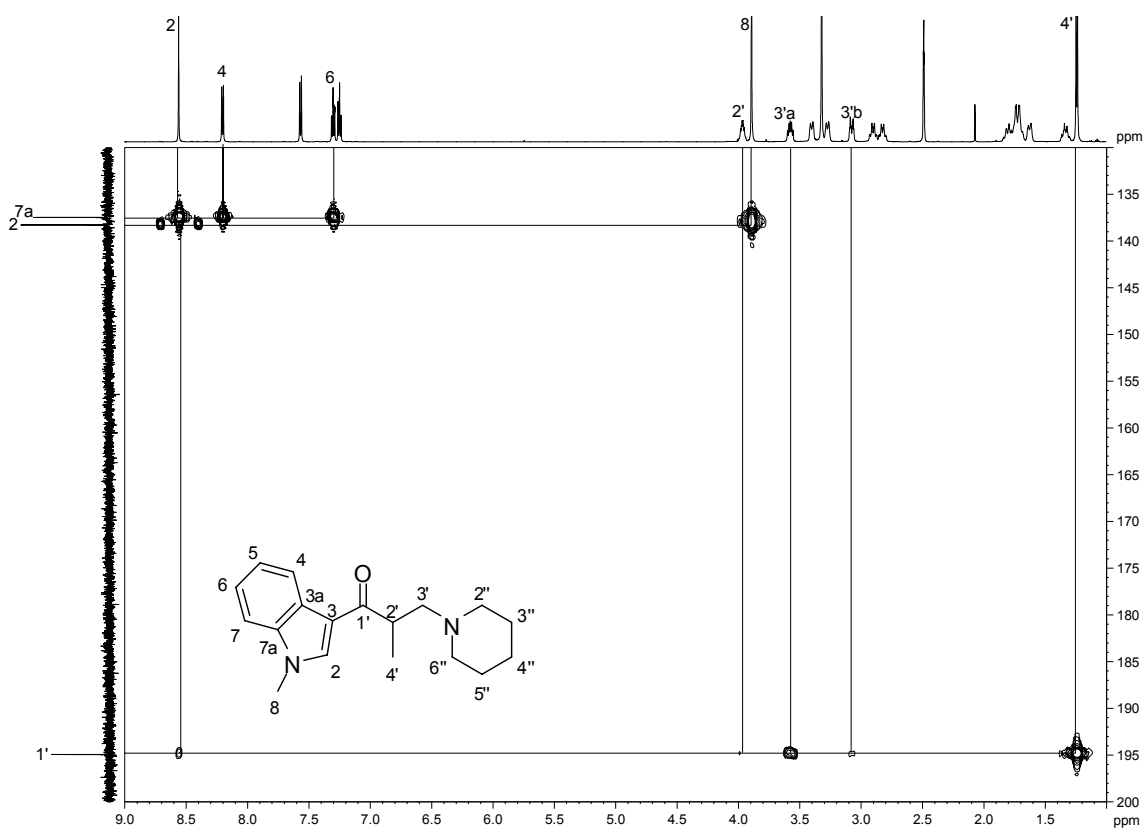


Abb. 2-110: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **87**
im Bereich $\delta_{\text{H}} = 9,0\text{-}1,0$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 200\text{-}130$ ppm

Aus Abb. 2-109 ist ersichtlich, dass die Signale bei $\delta_{\text{H}} = 3,40$ ppm (1H) und $\delta_{\text{H}} = 2,90$ ppm (1H) dem Kohlenstoff-Signal bei $\delta_{\text{C}} = 53,14$ ppm, die Signale bei $\delta_{\text{H}} = 3,27$ ppm (1H) und $\delta_{\text{H}} = 2,83$ ppm (1H) dem Kohlenstoff-Signal bei $\delta_{\text{C}} = 81,85$ ppm und die Signale bei $\delta_{\text{H}} = 1,63$ ppm (1H) und $\delta_{\text{H}} = 1,33$ ppm (1H) dem Kohlenstoff-Signal bei $\delta_{\text{C}} = 21,11$ ppm zugehörig sind und die Signale bei $\delta_{\text{H}} = 1,81$ ppm (2H) und $\delta_{\text{H}} = 1,73$ ppm (2H) zu zwei Kohlenstoffen gehören, die dieselbe Verschiebung bei $\delta_{\text{C}} = 22,05$ ppm besitzen.

Das Proton bei $\delta_{\text{H}} = 3,58$ ppm (cH-3'a) besitzt eine Kopplung zum Kohlenstoff C2' ($\delta_{\text{C}} = 37,27$ ppm) und C4' ($\delta_{\text{C}} = 18,94$ ppm) und zwei weiteren Kohlenstoffen bei $\delta_{\text{C}} = 53,14$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 51,85$ ppm, was auf die Kohlenstoffe C2'' und C6'' deutet (vgl. Abb. 2-111). Der Kohlenstoff bei $\delta_{\text{C}} = 21,12$ ppm koppelt mit Protonen bei $\delta_{\text{H}} = 3,40$ ppm und $\delta_{\text{H}} = 3,27$ ppm, der Kohlenstoff bei $\delta_{\text{C}} = 22,05$ ppm hat leichte Wechselwirkungen mit Protonen bei $\delta_{\text{H}} = 2,90$ ppm und $\delta_{\text{H}} = 2,83$ ppm und eine stärkere bei $\delta_{\text{H}} = 1,81$ ppm, $\delta_{\text{H}} = 1,73$ ppm und $\delta_{\text{H}} = 1,63$ ppm (vgl. Abb. 2-111).

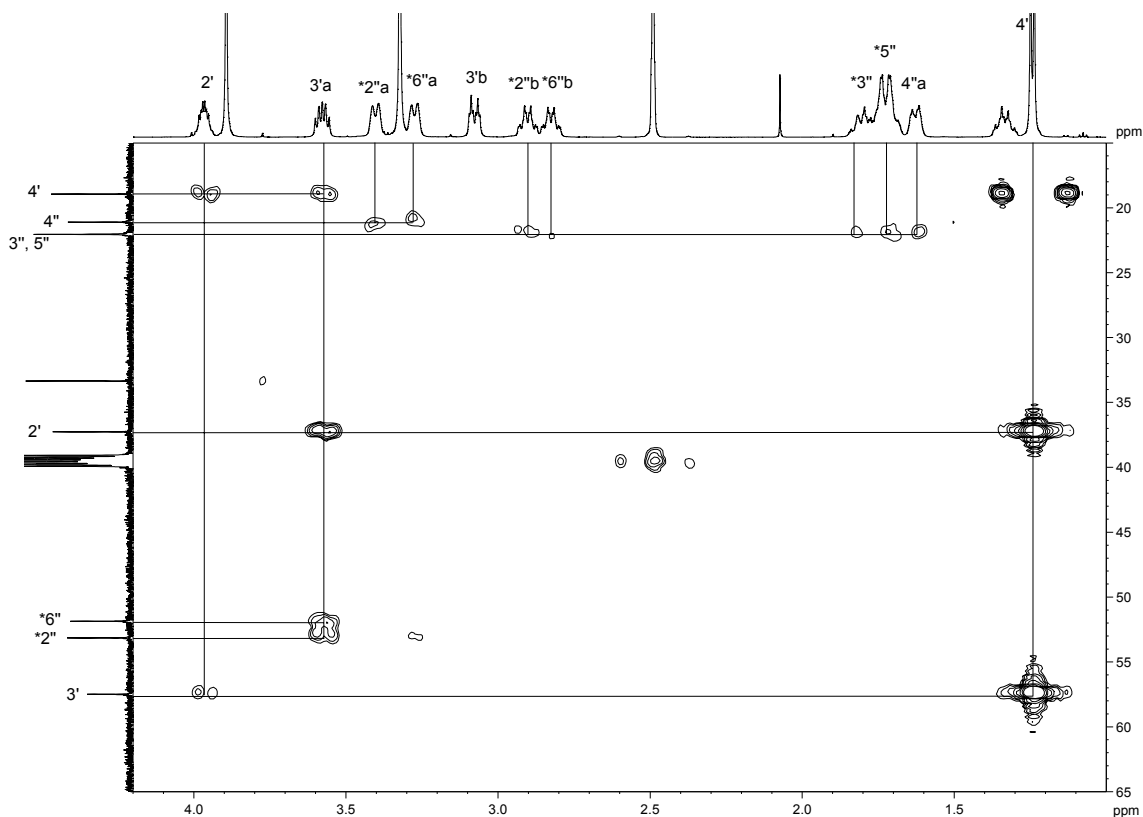


Abb. 2-111: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **87**
im Bereich $\delta_{\text{H}} = 4,2\text{--}1,0$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 65\text{--}15$ ppm

Ein Blick in das COSY-Spektrum (vgl. Abb. 2-112) zeigt eine Zuordnung der Signale bei $\delta_{\text{H}} = 1,83$ ppm (2H) und $\delta_{\text{H}} = 1,73$ ppm (2H) zu den Kohlenstoffen C3'' und C5'' , der Signale bei $\delta_{\text{H}} = 1,63$ ppm (1H) und $\delta_{\text{H}} = 1,33$ ppm (1H) zum Kohlenstoff C4'' und schließlich der Signale $\delta_{\text{H}} = 3,40$ ppm (1H), $\delta_{\text{H}} = 2,90$ ppm (1H) und $\delta_{\text{H}} = 3,27$ ppm (1H), $\delta_{\text{H}} = 2,83$ ppm (1H) zu den Kohlenstoffen C2'' und C6'' . Durch die Äquivalenz der Kohlenstoffe C2'' und C6'' bzw. C3'' und C5'' ist hier keine eindeutige Zuordnung zu den jeweiligen Protonen möglich, daher wurden diese Kohlenstoffe und Protonen mit einem Stern (*) gekennzeichnet.

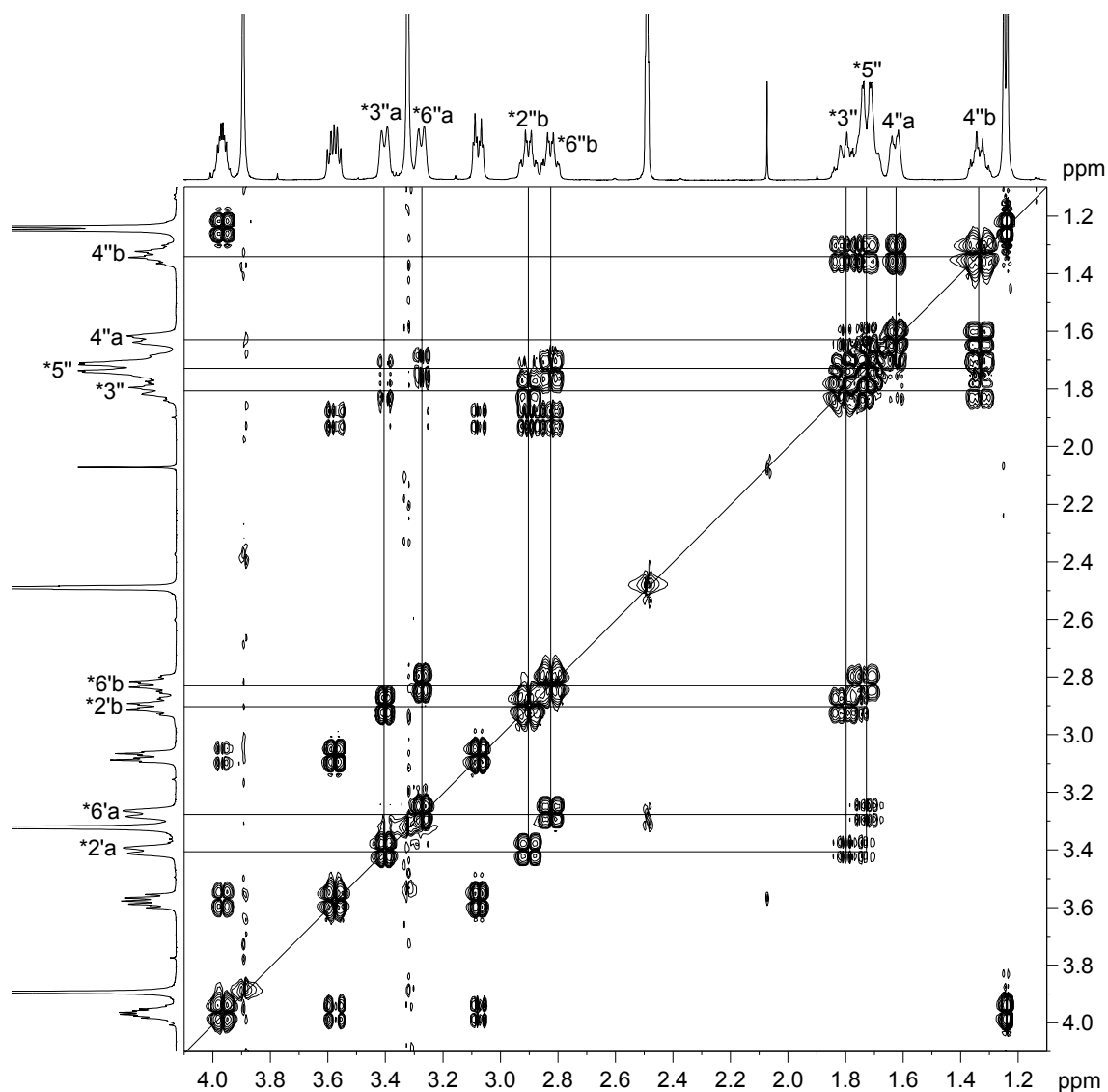


Abb. 2-112: Ausschnitt aus dem COSY-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **87**
im Bereich $\delta_H = 4,1-1,1$ ppm

Somit wird folgende finale Zuordnung erhalten:

C2 (8,56/138,28), C3 (-/113,10), C3a (-/126,05), C4 (8,20/121,45), C5 (7,25/122,35),
C6 (7,30/123,12), C7 (7,57/110,77), C7a (-/137,47), C8 (3,89/33,36), C1' (-/194,92),
C2' (3,97/37,27), C3' (3,58;3,08/57,48), C4' (1,24/18,94), **C2'' (3,40;2,90//53,14)**, **C*3''**
(1,81/22,05), **C*4'' (1,63;1,33/21,12)**, **C*5''(1,73/22,05)**, **C*6'' (3,27;2,83/51,85)** ✓

2.3.2.3 Spektrendiskussion von

1-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(piperidin-1-ylmethyl)butan-1-on (**88**)2.3.2.3.1 Interpretation des ^1H -NMR-Spektrum von **88**

Zunächst sind die Lösungsmittelpeaks bei $\delta_{\text{H}} = 4,21$ ppm und $\delta_{\text{H}} = 3,16$ ppm dem Methanol, bei $\delta_{\text{H}} = 2,49$ ppm dem DMSO und bei $\delta_{\text{H}} = 2,07$ ppm dem Aceton zuzuordnen.

Bei $\delta_{\text{H}} = 10,44$ ppm (1H) kann das breite Singulett des protonierten Stickstoffs des Piperidinrings zuerkennen.

Im aromatischen Bereich sind 5 Signale ($\delta_{\text{H}} = 8,58$ ppm (1H); 8,22 ppm (1H); 7,56 ppm (1H); 7,30 ppm (1H); 7,25 ppm (1H)) zu erkennen, die dem Indol zuzuordnen sind.

Das Singulett bei $\delta_{\text{H}} = 3,89$ ppm (3H) stammt von den Protonen der CH_3 -Gruppe am Indol ($\text{C8-}H_3$).

Das Duplett bei $\delta_{\text{H}} = 0,84$ ppm (3H) ist eindeutig den Protonen des Kohlenstoffes $\text{C5}'$ zuzuweisen.

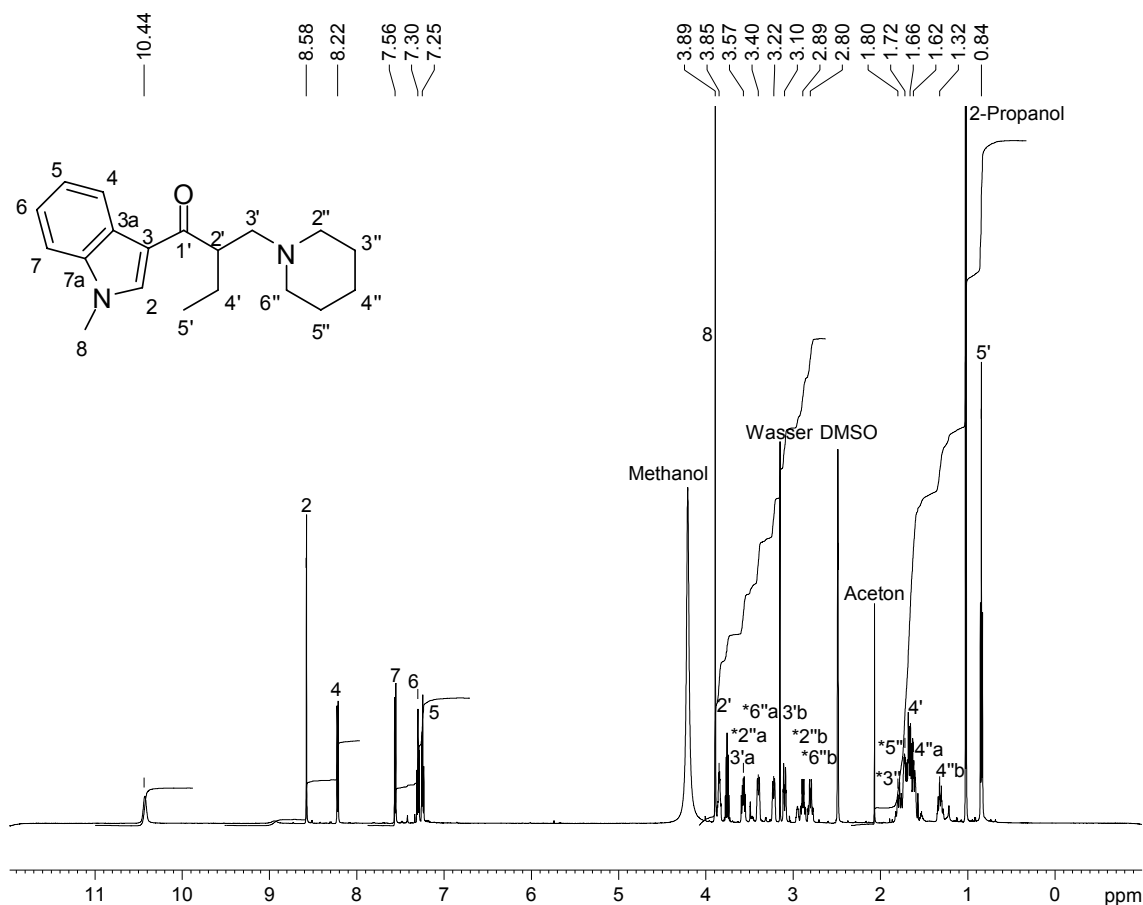


Abb. 2-113: ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **88**, aufgenommen in DMSO-d_6

2.3.2.3.3 Interpretation der zweidimensionalen-Spektren von 88

Die Analyse der Indol-Signale erfolgt analog den Spektren von **86**. Entsprechend sind folgende Signale zugeordnet:

C1' (-/194,45), **C2** (8,58/138,38), **C3** (-/114,49), **C3a** (-/125,94), **C4** (8,22/121,51), **C5** (7,25/122,38), **C6** (7,30/123,17), **C7** (7,56/110,79), **C7a** (-/137,48), **C8** (3,89/33,39) ✓

Unterschiede sind im Bereich der Seitenkette und ein wenig im Bereich der Protonen des Piperidinrings erkennbar.

Das Duplett bei $\delta_H = 0,84$ ppm lässt sich eindeutig den *cH*-5' zuweisen (vgl. Abb. 2-115).

C2 (8,58/138,38), **C3** (-/114,49), **C3a** (-/125,94), **C4** (8,22/121,51), **C5** (7,25/122,38), **C6** (7,30/123,17), **C7** (7,56/110,79), **C7a** (-/137,48), **C8** (3,89/33,39), **C1'** (-/194,45), **C5'** (0,84/11,07) ✓

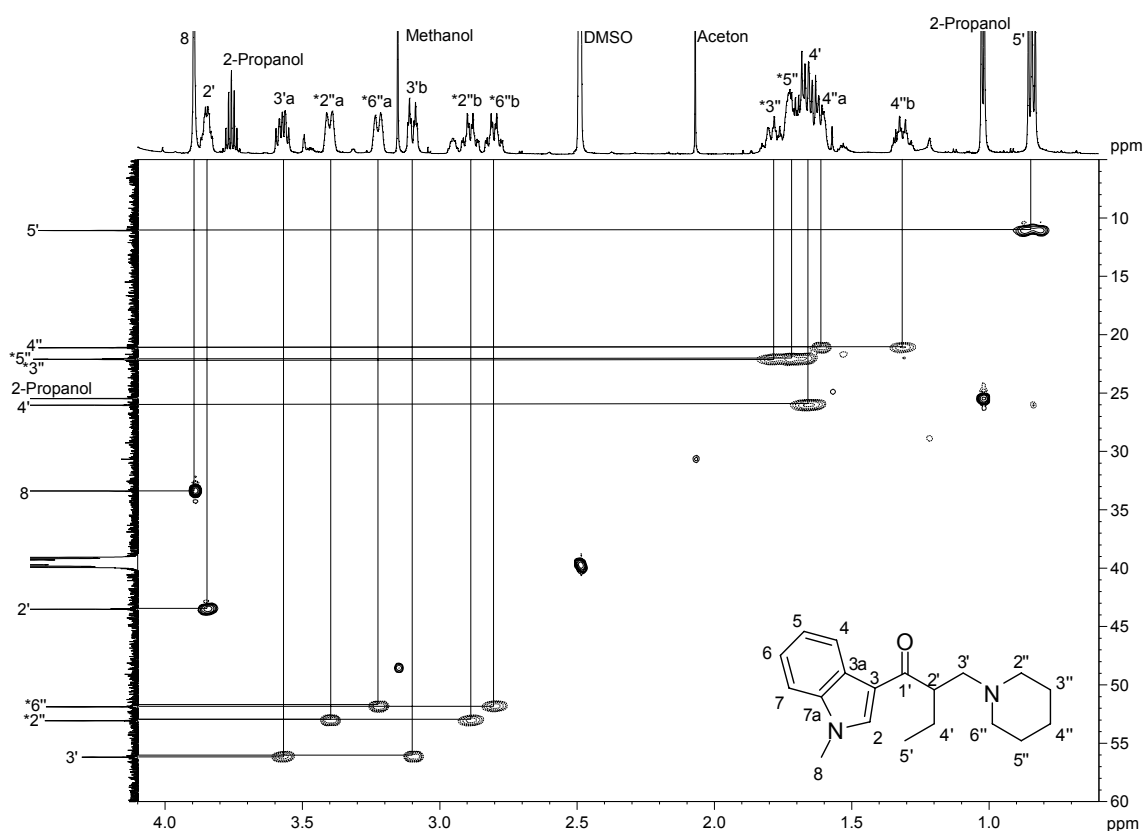


Abb. 2-115: Ausschnitt aus dem HSQC-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **88**
im Bereich $\delta_H = 4,1$ - $1,1$ ppm und $\delta_C = 60$ - 5 ppm

In Abb. 2-116 koppelt der Kohlenstoff C1' mit den Signalen bei $\delta_H = 8,58$ ppm (*cH*-2), $\delta_H = 3,85$ ppm (1H), $\delta_H = 3,57$ ppm (1H), $\delta_H = 3,10$ ppm (1H) und bei $\delta_H = 1,66$ ppm (2H). Nach dem HSQC (vgl. Abb. 2-115) stammt das Signal bei $\delta_H = 3,85$ ppm (1H) von einem CH oder einer CH₃-Gruppe und die Protonen bei $\delta_H = 3,57$ ppm (1H) und

$\delta_H = 3,10$ ppm (1H) vom selben Kohlenstoff ($\delta_C = 56,17$ ppm). Folglich kommt das Protonen-Signal bei $\delta_H = 3,85$ ppm (1H) vom Kohlenstoff C2' und aus dem HSQC wird das entsprechende Kohlenstoff-Signal ($\delta_C = 43,47$ ppm) erhalten. Bei den anderen Signalen kann es sich nur um die Protonen der Kohlenstoffe C3' und C4' handeln.

C2 (8,58/138,38), C3 (-/114,49), C3a (-/125,94), C4 (8,22/121,51), C5 (7,25/122,38), C6 (7,30/123,17), C7 (7,56/110,79), C7a (-/137,48), C8 (3,89/33,39), C1' (-/194,45), C5' (0,84/11,07), **C2' (3,85/43,47) ✓**

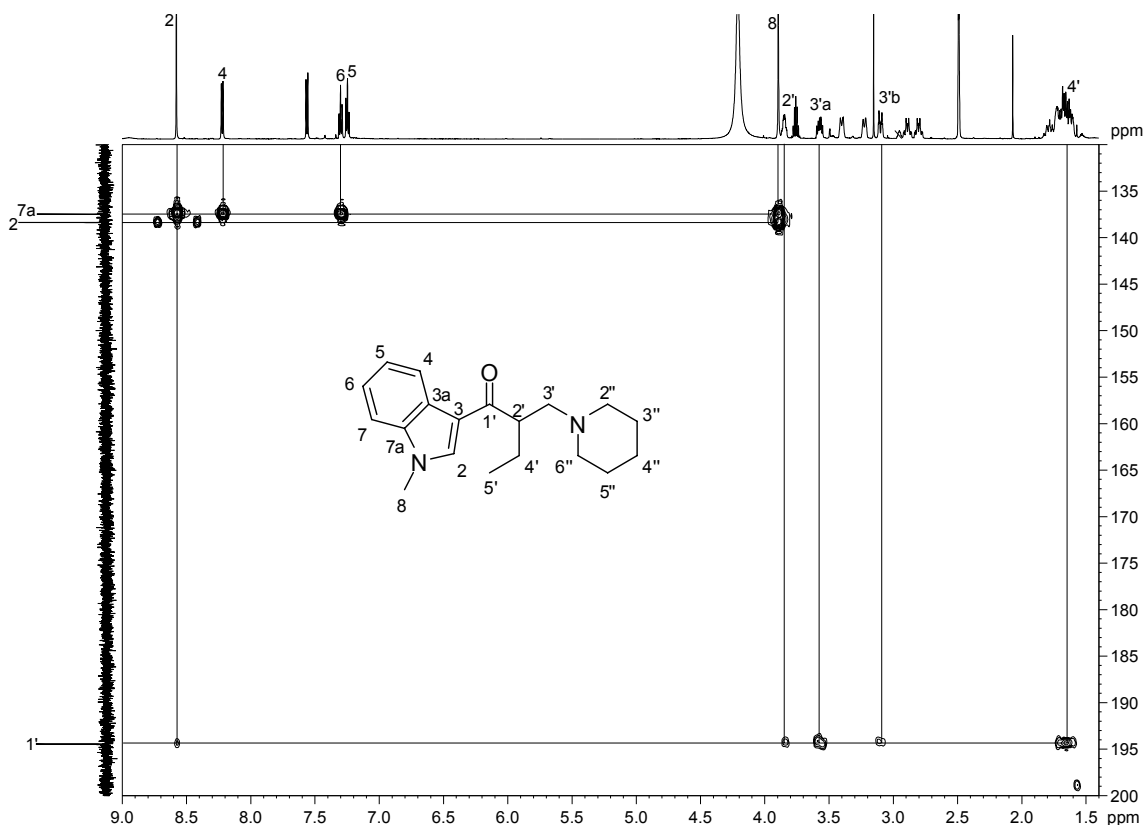


Abb. 2-116: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **88**
im Bereich $\delta_H = 9,0\text{-}1,4$ ppm und $\delta_C = 200\text{-}130$ ppm

In Abb. 2-117 sehen wir eine Kopplung des *cH*-2' mit Protonen bei $\delta_H = 3,57$ ppm (1H), $\delta_H = 1,66$ ppm (2H) und bei $\delta_H = 0,84$ ppm (*cH*-5'). Betrachtet man die entsprechenden Kohlenstoffe, so wird für das Signal bei $\delta_C = 56,17$ ppm eine Kopplung mit dem *cH*-2' ($\delta_H = 3,85$ ppm) und Protonen bei $\delta_H = 1,66$ ppm (2H), für das Signal bei $\delta_C = 26,03$ ppm Kopplungen mit dem *cH*-2' ($\delta_H = 3,85$ ppm) und den *cH*-5' ($\delta_H = 0,84$ ppm) erhalten. Da für diese Signale nur die Kohlenstoffe C3' und C4' in Frage kommen und der Kohlenstoff C3' mit den Protonen des Kohlenstoffes C5' keine Wechselwirkung eingeht, werden die Signale wie folgt zugeordnet.

C2 (8,58/138,38), C3 (-/114,49), C3a (-/125,94), C4 (8,22/121,51), C5 (7,25/122,38), C6 (7,30/123,17), C7 (7,56/110,79), C7a (-/137,48), C8 (3,89/33,39), C1' (-/194,45), C5' (0,84/11,07), C2' (3,85/43,47), **C3' (3,57;3,10/56,17), C4' (1,66/26,03) ✓**

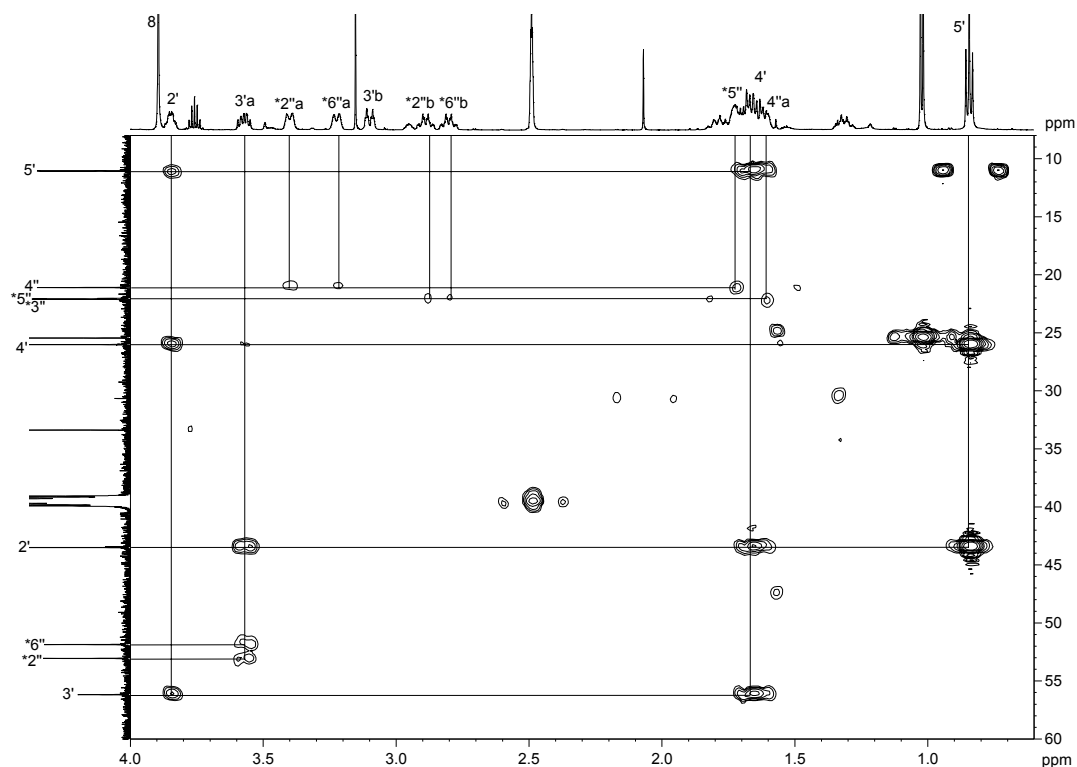


Abb. 2-117: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **88**
im Bereich $\delta_H = 4,0\text{--}0,6$ ppm und $\delta_C = 60\text{--}8$ ppm

Bis hierhin sind die Signale des Piperidinrings noch nicht zugeordnet. Aus dem HSQC (vgl. Abb. 2-115) ist ersichtlich, dass die Protonen-Signale bei $\delta_H = 3,40$ ppm (1H) / $\delta_H = 2,89$ ppm (1H), bei $\delta_H = 3,22$ ppm (1H) / $\delta_H = 2,80$ ppm (1H) und die Signale bei $\delta_H = 1,61$ ppm (1H) / $\delta_H = 1,31$ ppm (1H) jeweils von einem Kohlenstoff stammen und die Multipletts bei $\delta_H = 1,80$ ppm (2H) und $\delta_H = 1,72$ ppm (2H) zu zwei sehr ähnlichen Kohlenstoffen gehören.

Die Signale bei $\delta_C = 53,05$ ppm und $\delta_C = 51,86$ ppm sehen ein CH-3' ($\delta_H = 3,57$ ppm) und sollten so zu den Kohlenstoffen C2'' und C6'' gehören. Die Zuordnung ist hier wieder willkürlich, da es sich um äquivalente Atome handelt.

Unter dem Multiplett von $\delta_H = 1,83$ ppm bis $\delta_H = 1,68$ ppm liegen 4 Protonen, die sich zu zwei sehr ähnlichen Kohlenstoff-Signalen zuordnen lassen. Diese Signale stammen von den Kohlenstoffen C3'' und C5''. Auch hier kann keine exakte Zuordnung geschehen.

Dem Kohlenstoff C4'' werden schließlich das Signal bei $\delta_C = 21,10$ ppm und die Protonen bei $\delta_H = 1,61$ (1H) und $\delta_H = 1,31$ (1H) zugeordnet.

Diese Zuordnung lässt sich durch einen Blick auf das COSY-Spektrum überprüfen (vgl. Abb. 2-118).

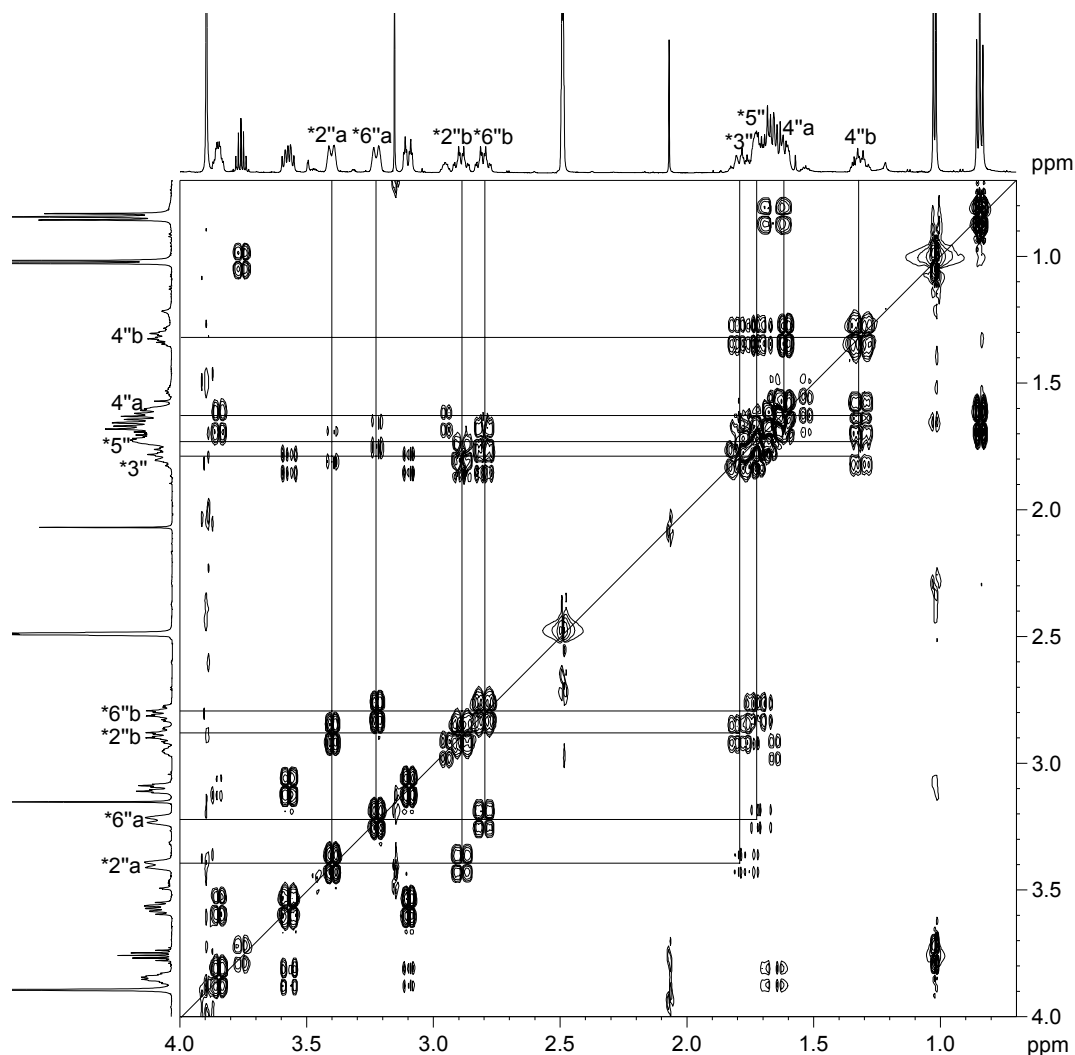


Abb. 2-118: Ausschnitt aus dem COSY-Spektrum (600 MHz) der Verbindung **88**
im Bereich $\delta_{\text{H}} = 4,0\text{--}0,7$ ppm

Damit wird folgende endgültige Zuordnung erhalten:

C2 (8,58/138,38), C3 (-/114,49), C3a (-/125,94), C4 (8,22/121,51), C5 (7,25/122,38),
C6 (7,30/123,17), C7 (7,56/110,79), C7a (-/137,48), C8 (3,89/33,39), C1' (-/194,45),
C5' (0,84/11,07), C2' (3,85/43,47), C3' (3,57;3,10/56,17), C4' (1,66/26,03), ***C2''**
(3,40;2,89/53,05), *C3'' (1,80/22,10), C4'' (1,61;1,31/21,10) *C5''(1,72/22,04), *C6''
(3,22;2,80/51,86) ✓

3 Pharmakologischer Teil

3.1 Einführung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Serotoninrezeptorliganden synthetisiert, mit dem Ziel neue Erkenntnisse über die Struktur des 5-HT₃-Rezeptors zu erlangen.

Bislang sind weder die genaue Struktur des 5-HT₃-Rezeptors bekannt noch ist Funktionsweise des 5-HT₃-Rezeptors gänzlich verstanden.

Für die Untersuchung und Bestimmung pharmakologischer Parameter bieten sich grundsätzlich folgende Möglichkeiten:

- Bindungsstudien mit Hilfe radioaktiv markierter Liganden
- funktionelle *in vitro*-Untersuchungen
- *in vivo*-Untersuchungen

Radioligand-Bindungsstudien liefern nur Aussagen über die Wechselwirkung von Ligand und Rezeptor und in der Regel keine Aussagen über die Wirkung von Liganden. Für diese Art von Versuchen können beispielsweise die Hirnrinde von Wistar-Ratten [37, 375] oder auch verschiedene klonierte Zelllinien wie Neuroblastom-Zellen der Maus (NIE 115 [376, 377]) oder Neuroblastom-Gliom-Hybrid-Zellen (NG 108-15 [378-380]) verwendet werden. Als Radioligand dienen verschiedene hochaffine 5-HT₃-Liganden wie [³H]-Zacopride, [³H]GR65630 oder [³H]ICS 205-930 ([³H]-Tropisetron).

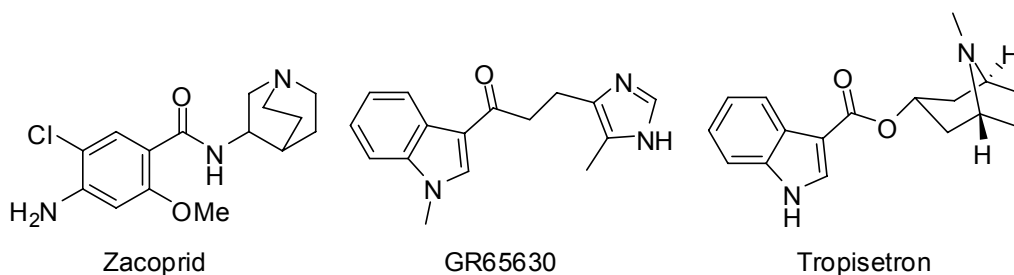


Abb. 3-1: Strukturformeln verschiedener Radioliganden

Pharmakologische Effekte der Liganden lassen sich mit *in vivo*- und *in vitro*-Tests studieren. Es stehen neben der Messung von serotonininduzierter Bradykardie (Bezold-Jarisch-Reflex [109, 381-383]) auch Versuche wie „Freiwillige Ethanol-Aufnahme“ von Wistar-Ratten [384], Brechreflex-Tests bei Kleinhirnschnecken (*Cryptotis parva*) [111] und Licht-Dunkel-Untersuchungen bei Mäusen [385] und noch zahlreiche weitere Modelle zur Verfügung, um verschiedene Wirkungen von Liganden am 5-HT₃-Rezeptor zu testen [385]. Bei *in vivo*-Tests ist es meist sehr schwierig, die gewonnenen Effekte auf einen Rezeptor zurückzuführen. Der Organismus ist ein sehr

komplexes System mit vielen Faktoren, die das Ergebnis der Untersuchungen beeinflussen können. Auch aufgrund ethischer Bedenken sollte man *in vivo*-Modelle erst dann anzuwenden, wenn keine anderen Möglichkeiten der Testung bestehen oder wenn bereits andere Versuche erfolgt sind und sie nun beispielsweise zum Gewinn von pharmakokinetischen Daten dienen.

Wesentlich effektiver für die pharmakologische Einordnung neuer Verbindungen und zur Ermittlung von Struktur-Wirkungsbeziehungen sind *in vitro*-Testsysteme. Dabei können Faktoren wie Resorption, Verteilung oder Metabolisierung der Liganden weitgehend vernachlässigt werden. Ein standardisierter Versuchsaufbau und ein routinemäßiger Versuchsablauf gewährleisten meist gut reproduzierbare Werte. Durch Zugabe von entsprechenden Wirkstoffen können bei *in vitro*-Tests auch andere Effekte (z.B. Interaktion mit anderen Rezeptoren derselben oder anderer Familien, Reuptake-Mechanismen, Metabolismus) unterdrückt werden. Neben der Messung von Leitfähigkeiten an einzelnen Ionenkanälen (*Patch clamp*-Technik) oder Versuchen mit Zelllinien werden auch klassische Messungen an isolierten Organen vorgenommen. Dabei wird für 5-HT₃-Rezeptorstudien in der Regel eine Kontraktion der Organe gemessen. Als Organ dient bei Screening-Untersuchungen meist der Darm von Ratten, Mäusen [386] und Meerschweinchen [387, 388].

3.2 Allgemeine Angaben

3.2.1 Allgemeine Versuchsbedingungen

Wenn nicht anders angegeben, werden alle Daten als arithmetischer Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM, *standard error of the mean*) angegeben.

Um den Einfluss individueller Unterschiede der Versuchstiere so weit wie möglich zu minimieren, wurden alle Experimente an mindestens drei verschiedenen Tieren durchgeführt.

Geräte

Transducer: TIM-1020 (FMI GmbH, Seeheim-Oberbeerbach)
 Verstärker: MIO-0504 (FMI GmbH, Seeheim-Oberbeerbach)
 6-Kanal x/t-Schreiber: Kompensograph C 1016 (Siemens)

Als Medium wird eine mit Carbogen (95% O₂ / 5% CO₂) durchperlte Tyrode-Lösung verwendet.

Tyrode-Nährlösung

	Masse	Endkonzentration (mmol/l)
NaCl	80,00 g	136,89
KCl	2,00 g	2,68
NaHCO ₃	10,00 g	11,90
NaH ₂ PO ₄ • 2 H ₂ O	0,65 g	0,42
CaCl ₂ • 2 H ₂ O	2,65 g	1,80
MgCl ₂ • 6 H ₂ O	2,10 g	1,03
D-Glucose • H ₂ O	10,00 g	5,05
H ₂ O	ad 10,0 l	

3.2.2 Begriffsdefinitionen

In Anlehnung an die Empfehlungen des Komitees für Rezeptornomenklatur und Wirkstoffklassifizierung der IUPHAR werden folgende Parameter, Begriffe und Symbole zur Charakterisierung von Substanzen verwendet [389, 390].

Allgemeine Definitionen:

c(X) Stoffmengenkonzentration der Substanz X

log x dekadischer Logarithmus von x

Agonist Ein Ligand, der durch Bindung an einen Rezeptor den Zustand so verändert, dass eine biologische Antwort hervorgerufen wird.

Voller Agonist:

Ein voller Agonist löst in einem bestimmten System eine Rezeptorstimulierung aus, die die maximal mögliche biologische Antwort für dieses System bewirkt.

Partieller Agonist:

Ein Agonist, der in einem System am identischen Rezeptor unter bestimmten Bedingungen einen geringeren Maximaleffekt als ein voller Agonist auslöst.

Inverser Agonist:

Ein Ligand, der durch Bindung an einem Rezeptor den Anteil an Rezeptoren in einer aktiven Konformation reduziert.

Antagonist Eine Substanz, die den Effekt einer anderen Substanz, üblicherweise eines Agonisten, verringert.

Kompetitiver Antagonismus:

Die Bindung von Agonist und kompetitivem Antagonisten schließen sich gegenseitig aus. Dies kann durch Konkurrenz an derselben Bindungsstelle geschehen oder durch Bindung an angrenzenden Stellen, welche mit der Bindungsstelle überlappen.

Nichtkompetitiver Antagonismus:

Agonist und Antagonist können gleichzeitig am Rezeptor binden; der Antagonist vermindert die Wirkung des Agonisten

Definition der pharmakologischen Parameter:

α Quotient aus dem maximalen Effekt der zu untersuchenden Substanz und dem jeweiligen Standardagonisten (intrinsische Aktivität)

$$\alpha = \frac{E_{\max}(A)}{E_{\max}(A_{\text{Ref}})}$$

E_{\max} Maximaler beobachteter Effekt

KWK Konzentrations-Wirkungskurve(n)

n Anzahl der Bestimmungen

r früher CR (*concentration ratio*)

Verhältnis der Konzentration des Agonisten in Anwesenheit und in Abwesenheit des Antagonisten zur Erzielung des gleichen Effektes.

Rel. Akt. Relative Aktivität; Verhältnis der Konzentrationen von (partiell) Agonist A und Referenzagonist A_{Ref} , die jeweils 50% des für die beiden Wirkstoffe maximal möglichen Effekts erzeugen.

$$\text{Rel. Akt.} = 10^{(\text{pEC}_{50}(\text{Testsubstanz}) - \text{pEC}_{50}(\text{Standardsubstanz}))} \cdot 100\%$$

SEM *standard error of the mean*, Standardfehler des Mittelwertes

pA_2 negativ dekadischer Logarithmus der Konzentration eines Antagonisten B, die es erforderlich macht, die Agonistenkonzentration zu verdoppeln, um den gleichen agonistischen Effekt wie in Abwesenheit des Antagonisten zu erzielen.

$$\text{pA}_2 = -\log c(B) + \log(r-1)$$

pD'_2 negativ dekadischer Logarithmus der molaren Konzentration des nicht-kompetitiven Antagonisten B, bei der Agonist nur noch halbmaximalen Effekt bewirkt.

$$\text{pD}'_2 = -\log c(B) + \log\left(\frac{E_{\max}(5\text{-HT})}{E_{\max}(5\text{-HT}, B)} - 1\right)$$

mit $E_{\max}(5\text{-HT})$: maximaler Effekt von Serotonin in Abwesenheit des Antagonisten B
 $E_{\max}(5\text{-HT}, B)$: maximaler Effekt von Serotonin in Anwesenheit des Antagonisten B

pEC_{50} negativ dekadischer Logarithmus der Stoffmengenkonzentration eines Agonisten, die den halbmaximalen Effekt (z.B. Kraftzunahme) hervorruft (früher pD_2).

ΔpEC_{50} $\Delta\text{pEC}_{50} = \text{pEC}_{50}(5\text{-HT}) - \text{pEC}_{50}(\text{Prüfagonist})$

3.3 Testmodelle

3.3.1 Bestimmung der M₃-Rezeptoraffinität am isolierten Meerschweinchenileum [391]

Organpräparation

Gesunde Meerschweinchen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 350-500 g werden durch Nackenschlag getötet und ausgeblutet. Das Ileum wird entnommen und in eine mit Carbogen (95% O₂ / 5% CO₂) begaste Tyrode-Lösung gebracht. Ganze Ileumsegmente einer Länge von 1,5 – 2 cm werden mit Hilfe eines Bindfadens für eine isotonische Messung der Kontraktionseffekte in Organbädern (20 ml) befestigt. Als Badflüssigkeit dient eine auf 37 °C temperierte, kontinuierlich mit Carbogen begaste Tyrode-Lösung.

Versuchsdurchführung

Die Organsegmente werden mit einer Vorlast von 5 mN versehen und nach einer Stabilisierungsphase von 20 Minuten mit 10⁻⁶ mol/l Carbachol vorstimuliert. Die Bäder werden mit Tyrode-Lösung (200 ml) gespült, und nach 10 minütiger Ruhephase wird die Vorstimulation noch zweimal wiederholt.

Im Anschluss daran wird eine KWK von Carbachol in kumulativer Technik [392] erstellt, wobei die Badkonzentration von 10^{-8,5} mol/l Carbachol in geometrischen Schritten (Faktor 10^{0,5}) bis zur Maximalkontraktion der Organsegmente bei 10⁻⁵ mol/l gesteigert wird.

Zur Prüfung auf M₃-antagonistische Aktivität werden die Organsegmente je nach Konzentration der Testsubstanz 5-10 Minuten mit derselben inkubiert und anschließend der Aufnahme einer weiteren KWK von Carbachol unterzogen.

Die Organsegmente wurden für die Aufnahme von bis zu vier Kurven verwendet. Kontrollexperimente in Abwesenheit eines Antagonisten zeigten, dass die vier Kurven von Carbachol im Mittel deckungsgleich sind (pD₂ = 6,97 ± 0,05; n = 10) [136].

3.3.2 Bestimmung der 5-HT₃-Rezeptoraffinität am isolierten Meerschweinchenileum [387]

Organpräparation

Gesunde Meerschweinchen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 350-500 g werden durch Nackenschlag getötet und ausgeblutet. Man entnimmt die proximal zur Valva ileocaecalis gelegenen Ileumabschnitte. Der Dünndarm wird auf eine kleine Messpipette (1 ml) aufgestülpt, und man ritzt die obere Muskelschicht vorsichtig mit einem Skalpell auf, ohne den Ringmuskel des Ileums zu zerstören. Dabei ist zu beachten, dass das Organ stets mit Tyrode-Lösung feucht gehalten wird. Der Längsmuskel wird mit Hilfe eines feuchten Wattebauschs vorsichtig abgepellt. Das Longitudinalmuskel-Gewebe wird nun in 1-2 cm lange Stücke geschnitten. Diese werden mit Hilfe eines Bindfadens in einem auf 37 °C temperierten Organbad (20 ml) aufgespannt.

Versuchsdurchführung

Gemessen wird die isometrische Änderung der Kontraktionskraft.

Die Organbäder (20 ml) werden mit einer Tyrode-Lösung gefüllt, die zusätzlich 1 µmol/l Cholin als Präcursor zur Acetylcholin-Bildung enthält. Die Bäder werden auf 37 °C temperiert und mit Carbogen (95% O₂ / 5% CO₂) kontinuierlich begast.

Weiterhin werden der Lösung 10 µmol/l 5-Methoxytryptamin zur Desensibilisierung von 5-HT₄-Rezeptoren [393] sowie 0,2 µmol/l Methysergid zur Blockierung von 5-HT₁- und 5-HT₂-Rezeptoren zugesetzt [387].

Nach einer 30 minütigen Equilibrierungsphase mit einer Vorspannung der Ileumsegmente auf ca. 10 mN erfolgt zur Überprüfung der Kontraktionsfähigkeit eine zweimalige Vorstimulation mit 10^{-5,5} mol/l Serotonin, anschließender Spülung mit 400 ml Tyrode-Lösung und 15 minütiger Ruhephase.

Danach erfolgt die Aufnahme einer Konzentrations-Wirkungskurve (KWK) von Serotonin in nicht-kumulativer Technik [387], wobei die Badkonzentration von 10⁻⁶ mol/l in geometrischen Schritten (Faktor 10^{0,5}) bis zur Maximalkontraktion der Organsegmente bei 10^{-4,5} mol/l gesteigert wird. Ca. 30 Sekunden nach jeder Serotoninzugabe werden die Organbäder mit 400 ml Tyrode-Lösung gespült und einer Ruhephase von 15 Minuten ausgesetzt. Nach der letzten Serotoninzugabe werden die Organe nach der Spülphase mit 400 ml Tyrode-Lösung und zusätzlicher 3 minütiger Ruhephase zusätzlich mit 100 ml Tyrode-Lösung gespült.

Zur Ermittlung einer 5-HT₃-agonistischen Aktivität wird nach 30 minütiger Ruhephase eine KWK mit der Testsubstanz in einem Konzentrationsbereich von 10⁻⁸ mol/l bis 10^{-3,5} mol/l nach oben beschriebener Methode aufgenommen. Zur Überprüfung der Antagonisierbarkeit der gemessenen agonistischen Wirkung wird zusätzlich eine KWK aufgenommen, wobei die Organe mit dem 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron vorinkubiert werden.

Zur Ermittlung einer 5-HT₃-antagonistischen Aktivität wird eine KWK mit Serotonin im Bereich von 10⁻⁶ mol/l bis 10⁻³ mol/l aufgenommen, wobei die Organsegmente mit dem Antagonisten vorinkubiert werden. Dazu wird der Antagonist in entsprechender Konzentration 15 Minuten vor der Stimulation mit Serotonin dem jeweiligen Organbad zugeben und nach jeder Spülung erneut ergänzt.

Alle Organsegmente wurden lediglich zur Aufnahme von zwei KWK verwendet.

In Kontrollexperimenten konnte gezeigt werden, dass zwei aufeinanderfolgende Kurven im Mittel deckungsgleich sind. In Gegenwart von 5-Methoxytryptamin wurde für Serotonin ein pEC₅₀-Wert von 5,65 ± 0,01 (n=90) für die erste KWK und 5,53 ± 0,02 (n=90) für die zweite KWK ermittelt.

3.4 Ergebnisse und Diskussion

Die Kontraktion des isolierten Meerschweinchenileums infolge einer Stimulation des 5-HT₃-Rezeptors erfolgt indirekt über die Freisetzung von Acetylcholin und damit über eine Aktivierung von M₃-Rezeptoren. Daher darf der Test auf Antagonismus nur bei Konzentrationen erfolgen, bei denen die M₃-Rezeptoren nicht blockiert werden. Um dies zu gewährleisten wurde eine Auswahl von Testsubstanzen auf M₃-Antagonismus angetestet. Bei den Konzentrationen, die auf 5-HT₃-Antagonismus getestet wurden konnte bei keiner Substanz ein M₃-Antagonismus festgestellt werden.

Alle hergestellten Verbindungen wurden zunächst auf agonistische Aktivität am 5-HT₃-Rezeptor getestet. Dazu wurde eine Konzentrations-Wirkungskurve (KWK) mit der Testsubstanz aufgenommen und der pEC₅₀-Wert errechnet. Durch Vergleich mit dem Standardagonisten Serotonin (5-HT) wurden relative Aktivität und intrinsische Aktivität berechnet.

Konnte eine Substanz bei einer Konzentration von 10^{-4,5} mol/l keine Kontraktion auslösen, wurde die Substanz als möglicher Antagonist eingestuft und sogleich eine KWK für Serotonin in Anwesenheit der Testsubstanz (10^{-4,5} mol/l) aufgenommen. Mit dem errechneten pEC₅₀-Wert für Serotonin in Anwesenheit des Antagonisten lässt sich der zugehörige (scheinbare) pA₂-Wert berechnen.

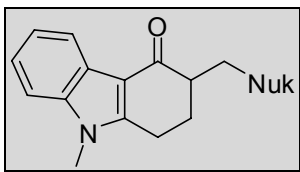
Während kompetitive Antagonisten eine Rechtsverschiebung der KWK bewirken, findet man bei nicht-kompetitiven Antagonisten nur eine Depression der KWK und keine Rechtsverschiebung. Konnte in Gegenwart der Testsubstanzen sowohl eine Depression als auch eine deutliche Rechtsverschiebung festgestellt werden, wurden diese Verbindungen als kompetitive Antagonisten eingestuft. Als nicht-kompetitive Antagonisten wurden lediglich Substanzen eingestuft, die eine deutliche Depression der KWK aber keine Rechtsverschiebung bewirken konnten. Für Verbindungen, die eine starke Depression des Kurvenmaximums verursachen, sind die entsprechenden pD'₂-Werte berechnet worden.

Die pEC₅₀-Werte wurden aus den experimentell gewonnenen Daten mit Hilfe der Software *Sigmaplot 10.0*® berechnet. Die Anpassung erfolgte nach der klassischen Ligand-Bindungs-Funktion:

$$\text{Effekt} = \frac{E_{\text{max}}}{1 + 10^{(\log EC_{50} - \log(\text{Agonist})) \cdot \text{Hill slope}}}$$

Um die Übersichtlichkeit im pharmakologischen Teil zu gewährleisten, werden hier nur die zur Beurteilung relevanten Daten gezeigt. Die übrigen Daten können aus der Tabelle im Experimentellen Teil entnommen werden.

3.4.1 Offenkettige Amin-Derivate



Verb.	Nuk	$pA_2 \pm \text{SEM}$	$pD'_2 \pm \text{SEM}$	$\Delta pEC_{50} \pm \text{SEM}$	$\alpha [\%] \pm \text{SEM}$
30		$4,73 \pm 0,07$	$3,89 \pm 0,10$	---	---
31		$4,77 \pm 0,10$	$4,03 \pm 0,18$	---	---
32		$< 4,5$	$4,08 \pm 0,18$	---	---
33		---	---	$0,85 \pm 0,17$	43 ± 5
34		$5,23 \pm 0,21$	$4,87 \pm 0,07$	---	---
35		---	---	$0,47 \pm 0,11$	35 ± 4
36		---	---	$0,73 \pm 0,11$	15 ± 5
37		$5,45 \pm 0,04$	$3,74 \pm 0,02$	---	---
38		---	---	$0,92 \pm 0,07$	29 ± 3
39		$< 4,5$	$4,09 \pm 0,12$	---	---

Tab. 3-1: Variation der Kettenlänge offenkettiger Mono- und Dialkylamin-Derivate

Die Variation der Kettenlänge liefert kein klares Bild, um mögliche Struktur-Wirkungsbeziehungen darzulegen. Bei den Verbindungen **30** bis **32** hat die Kettenlänge wenig Einfluss auf den antagonistischen Charakter dieser Verbindungen. Wird jedoch noch eine weitere Methylengruppe hinzugefügt, erhält man Verbindung **33**, die partiell agonistische Wirkung auf den 5-HT₃-Rezeptor am Meerschweinchenileum besitzt. Diese Wirkung ist durch Ondansetron antagonisierbar (vgl. Abb. 3-2).

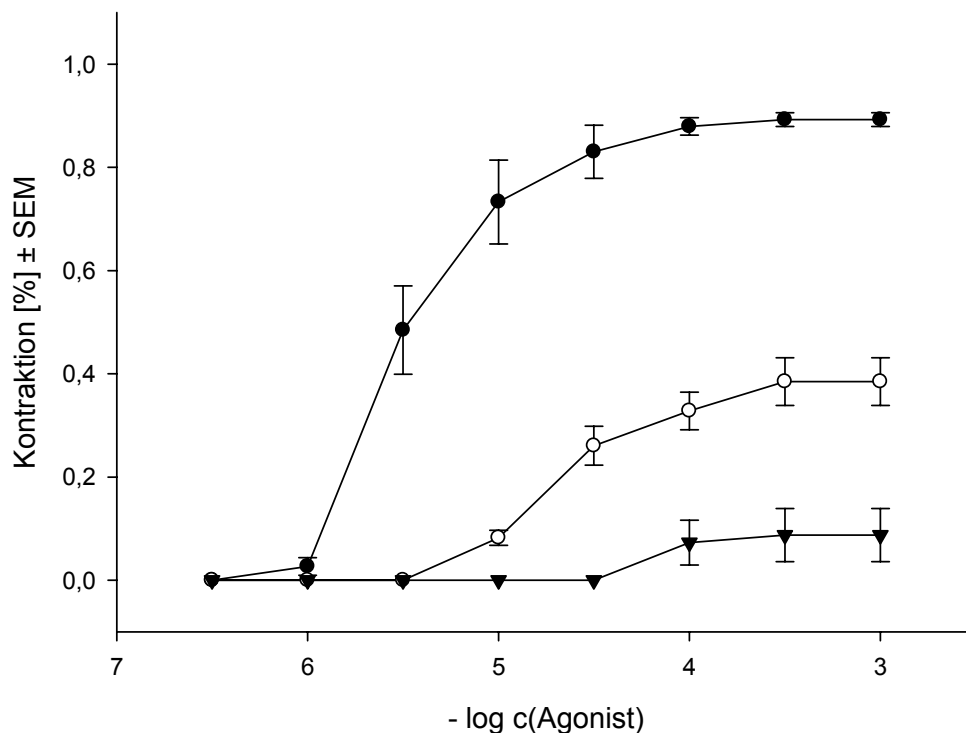


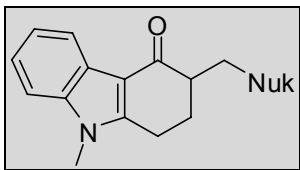
Abb. 3-2: Am isolierten Meerschweinchenileum aufgenommene Konzentrations-Wirkungskurven von Serotonin (●, n = 6) und **33** in Abwesenheit (○, n = 6) und in Gegenwart von 3,16 µmol/l Ondansetron (▼, n = 2)

Wird die Kettenlänge nochmals um eine Methylengruppe verlängert, erhält man Verbindung **34** als einen etwas stärkeren Antagonisten.

Der Austausch der unverzweigten Ketten durch verzweigte Ketten liefert die Verbindungen **35** und **36** als partielle Agonisten, deren agonistische Wirkung ebenfalls durch Ondansetron antagonisierbar ist.

Bei den Dialkylamin-Derivaten ist der das Dimethyl-Derivat **37** ein Antagonist, während das größere Diethyl-Derivat **38** einen partiellen Agonisten darstellt (Wirkung ebenfalls durch Ondansetron antagonisierbar). Werden die Alkylketten noch weiter verlängert, erhält man wieder relative schwache Antagonisten.

3.4.2 Cycloalkylamin-Derivate



Verb.	Nuk	$pA_2 \pm SEM$	$pD'_2 \pm SEM$	$\Delta pEC_{50} \pm SEM$	$\alpha [\%] \pm SEM$
40		< 4,5	$4,56 \pm 0,06$	---	---
41		< 4,5	$4,03 \pm 0,10$	---	---
42		---	---	$0,54 \pm 0,28$	29 ± 4
43		< 4,5	$4,73 \pm 0,15$	---	---
44		< 4,5	$4,84 \pm 0,05$	---	---
45		< 4,5	$5,12 \pm 0,12$	---	---

Tab. 3-2: Variation der Ringgröße von Cycloalkylamin-Derivaten

Einzig die Verbindung **42** zeigte eine leichte agonistische Tendenz, wobei die ΔpEC_{50} -Werte starken Schwankungen unterlagen. Die Wirkung konnte aber stets mit Hilfe von Ondansetron aufgehoben werden.

Alle anderen Cycloalkylamin-Derivate wurden auf antagonistische Wirkung am 5-HT₃-Rezeptor getestet. Es wurden auch hier starke Schwankungen beim ΔpEC_{50} -Wert festgestellt. Die Substanzen zeigten teilweise eine Rechtsverschiebung der KWK. Jedoch zeigten die Verbindungen mit steigender Ringgröße eine zunehmende Depression des Kurvenmaximums der KWK. Daher kann man diese Verbindungen zu den nicht-kompetitiven Antagonisten zählen (vgl. Abb. 3-3). Sie scheinen den Rezeptor so zu verändern, dass der natürliche Agonist 5-HT nicht mehr so gut mit seiner

Bindungsstelle interagieren kann, oder dass durch den Ring die Bildung des Rezeptor-Liganden-Komplexes behindert wird.

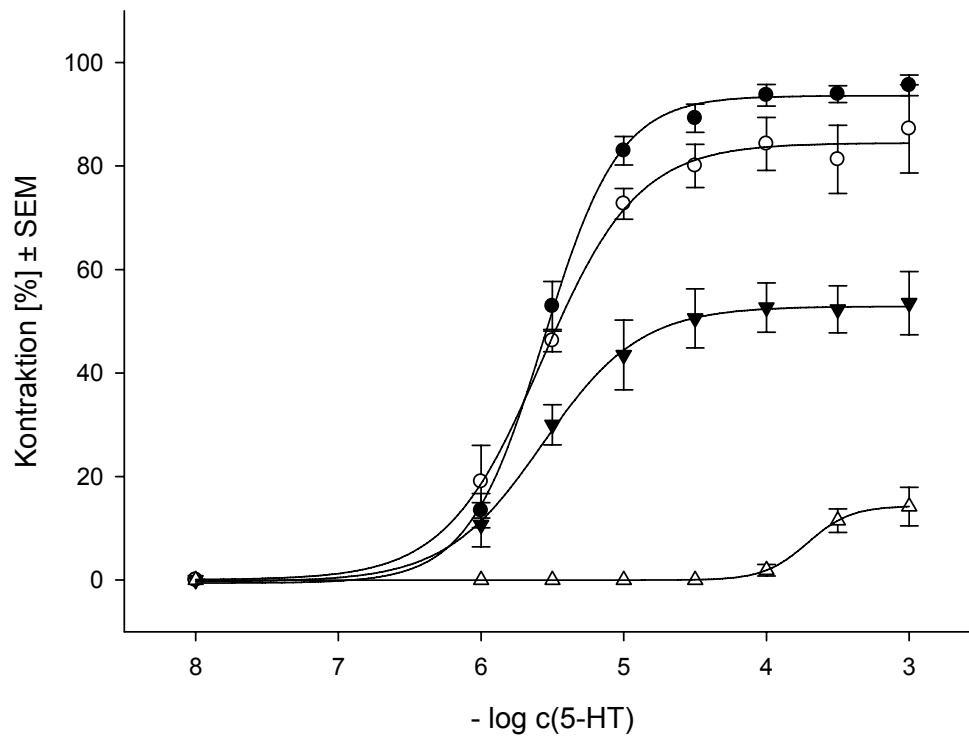
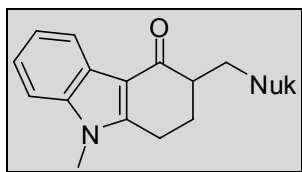


Abb. 3-3: Konzentrations-Wirkungskurven von 5-HT am isolierten Meerschweinchenileum in Abwesenheit (●, n = 12) und in Anwesenheit von **45** [$\mu\text{mol/l}$]: 1 (○, n = 6); 3,16 (▼, n = 6); 10 (△, n = 4)

3.4.3 Cyclische Amin-Derivate



Verb.	Nuk	$pA_2 \pm SEM$	$pD'_2 \pm SEM$	$\Delta pEC_{50} \pm SEM$	$\alpha [\%] \pm SEM$
46		$5,49 \pm 0,11$	n. b.	---	---
47		$5,19 \pm 0,13$	$4,23 \pm 0,04$	---	---
48 ^[136]		---	---	$0,81 \pm 0,04$	64 ± 5
49		---	---	$-0,41 \pm 0,08$	44 ± 3
50		---	---	$-1,07 \pm 0,13$	39 ± 4

Tab. 3-3: Variation der Ringgröße von cyclischen Amin-Derivaten

Die Verbindung **48** wies bei *W.L. HEIL* [136] partiell agonistische Aktivität am 5-HT₃-Rezeptor auf. Daher sollten die Auswirkungen einer Verkleinerung bzw. Vergrößerung des Rings untersucht werden.

Durch eine Verkleinerung des Ringes wandelt sich der agonistische Charakter zum antagonistischen. Die Verbindungen **46** und **47** sind kompetitive Antagonisten am 5-HT₃-Rezeptor.

Dagegen bewirkt eine Ringvergrößerung eine Verstärkung des partiell agonistischen Charakters. Bei den Verbindungen **49** und **50** konnte eine intrinsische Aktivität von ca. 50% gefunden werden, und die relative Aktivität gegenüber 5-HT betrug 257% für Verbindung **49** bzw. 1175% für Verbindung **50**. Damit konnte die agonistische Aktivität der Leitverbindung **48** erheblich gesteigert werden und mit Verbindung **50** konnte eine neue Leitstruktur für weitere Untersuchung gefunden werden.

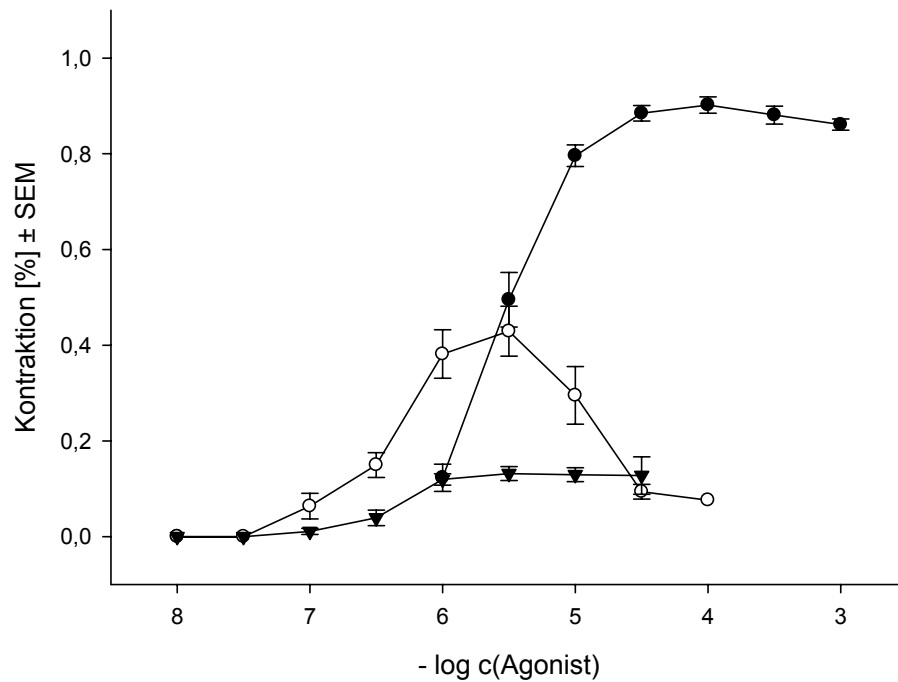
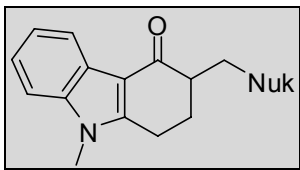


Abb. 3-4: Am isolierten Meerschweinchenileum aufgenommene Konzentrations-Wirkungskurven von Serotonin (●, n = 12) und **50** in Abwesenheit (○, n = 9) und in Gegenwart von 3,16 µmol/l Ondansetron (▼, n = 6)

Entsprechend der KWK von **50** (vgl. Abb. 3-4) erreichte die Substanz ihr Wirkmaximum bei $10^{-5,5}$ mol/l, während es bei höheren Konzentrationen zu einem Wirkabfall kam. Dieser Effekt könnte durch eine Blockade muskarinischer M_3 -Rezeptoren hervorgerufen werden.

3.4.4 Piperidin-Derivate



6	Nuk	$pA_2 \pm \text{SEM}$	$pD'_2 \pm \text{SEM}$	$\Delta pEC_{50} \pm \text{SEM}$	$\alpha [\%] \pm \text{SEM}$
51		< 4,5	$4,09 \pm 0,10$	---	---
52		< 4,5	$4,14 \pm 0,12$	---	---
53		< 4,5	n. b.	---	---
54		< 4,5	n. b.	---	---
55		---	---	$1,21 \pm 0,18$	35 ± 6
56		$5,77 \pm 0,15$	$4,54 \pm 0,16$	---	---
57		$5,07 \pm 0,14$	$4,12 \pm 0,08$	---	---
58		< 4,5	$4,08 \pm 0,10$	---	---

Tab. 3-4: Variation der Substituenten in *para*-Position des Piperidinringes

Die Anwesenheit der Verbindungen **51** bis **54** konnte selbst bei einer Konzentration von $10^{-4,5}$ mol/l keine Verschiebung der KWK von 5-HT bewirken. Auch die Depression

der KWK von 5-HT durch diese Verbindungen war nur gering, so dass sie nur schwach ausgeprägte antagonistische Aktivität besitzen.

Im Gegensatz zu den anderen Verbindungen dieser Reihe besitzt Verbindung **55** partiell agonistischen Charakter und weist gegenüber 5-HT eine intrinsische Aktivität von 35% auf. Diese Wirkung kommt in Anwesenheit von $10^{-6,3}$ mol/l Ondansetron gänzlich zum Erliegen (vgl. Abb. 3-5).

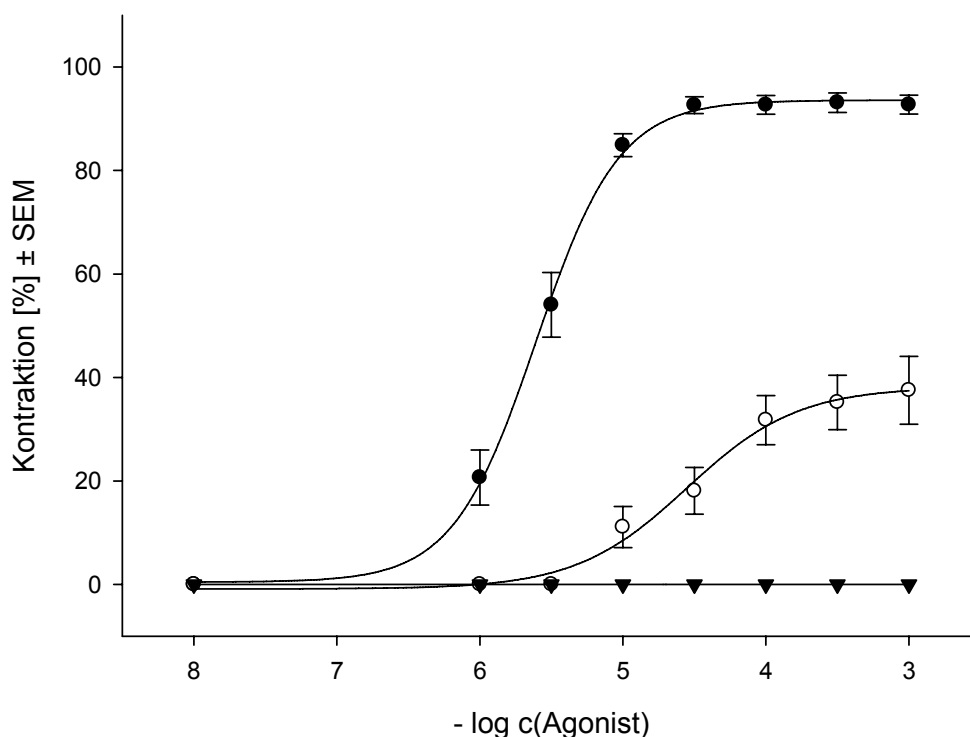


Abb. 3-5: Am isolierten Meerschweinchenileum aufgenommene Konzentrations-Wirkungskurven von Serotonin (●, n = 8) und **55** in Abwesenheit (○, n = 10) und in Gegenwart von 0,5 μmol/l Ondansetron (▼, n = 8)

Der Austausch des Sauerstoffatoms der Verbindung **55** durch ein Schwefelatom (Verbindung **56**) führt zu einer Aufhebung des Agonismus und zu einer Verbindung, die die KWK von 5-HT nach rechts verschiebt und damit antagonistisch wirkt. Wie bei den meisten auf Antagonismus getesteten Verbindungen kommt es auch hier bei hohen Antagonistenkonzentrationen zu einer Depression der KWK von 5-HT.

Verbindung **57** zeigt den klassischen Fall von kompetitivem Antagonismus. Je höher die Antagonistenkonzentration umso stärker wird die KWK von 5-HT nach rechts verschoben. Dabei kommt es aber selbst bei einer Antagonistenkonzentration von $10^{-4,5}$ mol/l zu keiner starken Depression des Kurvenmaximums (vgl. Abb. 3-6).

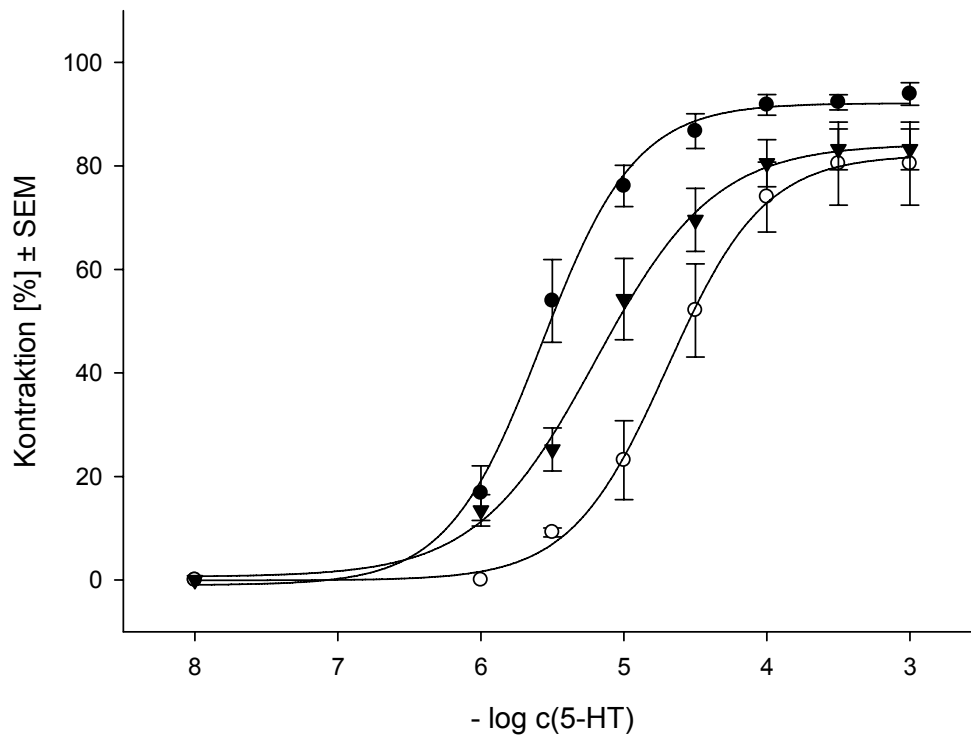
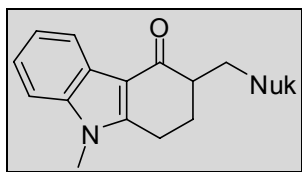


Abb. 3-6: Konzentrations-Wirkungskurven von 5-HT am isolierten Meerschweinchenileum in Abwesenheit (●, n = 12) und in Anwesenheit von **57** [$\mu\text{mol/l}$]: 10 (○, n = 6); 31,6 (▼, n = 6)

Im Gegensatz dazu konnte bei Verbindung **58** bei der Konzentration von $10^{-4,5}$ mol/l wieder eine deutliche Depression gemessen werden. Bei den getesteten Konzentrationen konnte keine eindeutige Verschiebung der KWK von 5-HT registriert werden.

3.4.5 Hydroxylierte Piperidin- und Pyrrolidin-Derivate



Verb.	Nuk	$pA_2 \pm \text{SEM}$	$pD'_2 \pm \text{SEM}$	$\Delta pEC_{50} \pm \text{SEM}$	$\alpha [\%] \pm \text{SEM}$
59		---	---	$0,27 \pm 0,03$	77 ± 6
60		$5,27 \pm 0,13$	$4,38 \pm 0,02$	---	---
61		---	---	$0,00 \pm 0,09$	31 ± 6
62		$4,62 \pm 0,18$	n. b.	---	---
63		$4,71 \pm 0,48$	$4,01 \pm 0,14$	---	---
64		$< 4,5$	$4,14 \pm 0,18$	---	---
65		---	---	$0,85 \pm 0,07$	54 ± 7
66		---	---	$0,78 \pm 0,14$	38 ± 13

Tab. 3-5: Variation der Position der Hydroxylgruppe am Piperidin- und Pyrrolidin und Variation des Abstandes zum Ring

Während das 3-Hydroxypiperidin-Derivat **59** partiellen Agonismus zeigt und eine intrinsische Aktivität von ca. 77% gegenüber 5-HT aufweist, konnte in Anwesenheit des 4-Hydroxypiperidin-Derivat **60** eine Rechtsverschiebung der KWK von 5-HT gefunden werden.

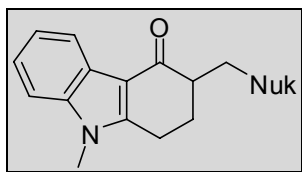
Eine Vergrößerung des Abstandes der Hydroxylgruppe zum Piperidinring durch Einbau einer Methylengruppe wandelt das agonistische Verhalten zum antagonistischen Verhalten und umgekehrt. Die Verbindung **61** ist ein partieller Agonist, der zwar nur eine intrinsische Aktivität von ca. 31% gegenüber 5-HT zeigt, aber die gleichen pEC_{50}

besitzt. Eine weitere Verlängerung des Spacers in Verbindung **62** führt erneut zum Verlust der agonistischen Aktivität, und die Substanz weist schwache antagonistische Aktivität auf.

Die Diastereomerengemische **63** und **64** zeigten im Gegensatz zu Verbindung **59** wieder eine leichte antagonistische Aktivität. Zwischen diesen Gemischen konnte jedoch kein deutlicher Unterschied gefunden werden.

Die 3-Hydroxypyrrolidin-Derivate **65** und **66** zeigten wie ihr 3-Hydroxypiperidin-Analogon **59** auch partiell agonistische Aktivität. Sie unterscheiden sich zwar nicht in ihrer relativen Aktivität gegenüber 5-HT und bei ihrer intrinsischen Aktivität konnten kaum Unterschiede festgestellt werden (**65**: 54%; **66**: 38%).

3.4.6 Heterocyclische Derivate

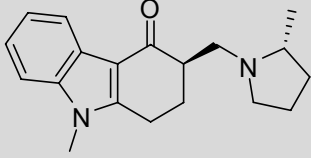
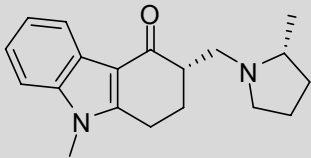
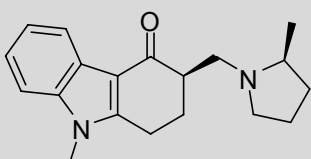
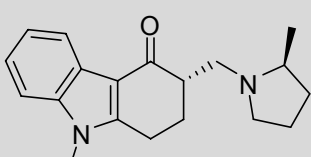


Verb.	Nuk	$pA_2 \pm \text{SEM}$	$pD'_2 \pm \text{SEM}$
67		$5,38 \pm 0,07$	$4,34 \pm 0,05$
68		$5,45 \pm 0,08$	$4,58 \pm 0,09$
69		$5,37 \pm 0,15$	$3,79 \pm 0,15$
70		$5,63 \pm 0,12$	$4,28 \pm 0,17$
71		$< 4,5$	$4,32 \pm 0,18$

Tab. 3-6: Einbau von Heteroatomen an C4 des Piperidinrings

Der Austausch des C4 im Piperidinring der Leitstruktur **48** durch ein Sauerstoffatom (**67**), Schwefelatom (**68**) oder Stickstoffatom (**69**) führt zu einem Verlust der partiell agonistischen Aktivität unter Beibehalt der Affinität. Eine Vergrößerung des Piperazinrings (**69**) zum Homopiperazin (**70**) führte tendenziell zum Anstieg der antagonistischen Aktivität, dagegen führte eine Methylierung am freien Stickstoff zu einem Verlust der Aktivität. Es ist noch zu erwähnen, dass es bei allen Verbindungen dieser Reihe bei höheren Antagonistenkonzentrationen zu einer starken Depression der KWK von 5-HT kommt.

3.4.7 Methylpyrrolidin-Derivate

Verb.		pA_2 \pm SEM	pD'_2 \pm SEM	ΔpEC_{50} \pm SEM	α [%] \pm SEM
72		$4,98 \pm 0,17$	$4,15 \pm 0,12$	---	---
73		---	---	$1,34 \pm 0,15$	34 ± 2
74		$4,85 \pm 0,21$	$3,89 \pm 0,07$	---	---
75		$4,68 \pm 0,16$	$3,68 \pm 0,07$	---	---

Tab. 3-7: Einfluss der Chiralitätszentren von Methylpyrrolidinderivaten

Ziel der Arbeit war es unter anderem den Einfluss chiraler Derivate auf die Aktivität von Rezeptorliganden auf den 5-HT₃-Rezeptor zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden zunächst die 2-Methylpyrrolidin-Derivate synthetisiert und auf Agonismus getestet. Einzig Verbindung **73** kann Kontraktionen am Meerschweinchenileum hervorrufen. Die intrinsische Aktivität betrug 34%, die relative Aktivität lediglich 5% gegenüber 5-HT. Die Verbindungen **72**, **74** und **75** zeigten antagonistische Aktivität und konnten die KWK von 5-HT sowohl nach rechts verschieben als auch depremieren (vgl. Abb. 3-7).

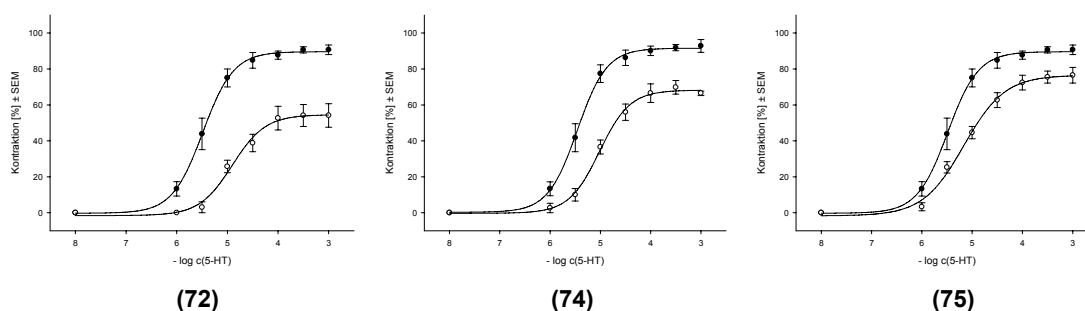


Abb. 3-7: Konzentrations-Wirkungskurven von 5-HT am isolierten Meerschweinchenileum in Abwesenheit (●, n = 6) und in Anwesenheit von 31,6 µmol/l Antagonist (○, n = 6)

3.4.8 Methylnpiperidin-Derivate

Verb.		pA_2 \pm SEM	pD'_2 \pm SEM	ΔpEC_{50} \pm SEM	α [%] \pm SEM
76 (R/R)		< 4,5	n. b.	n. b.	25 \pm 6
77 (S/R)		---	---	0,62 \pm 0,08	58 \pm 5
78 (R/S)		< 4,5	n. b.	n. b.	15 \pm 2
79 (S/S)		< 4,5	n. b.	n. b.	12 \pm 6
80 (R/R)		5,10 \pm 0,13	4,56 \pm 0,17	n. b.	< 10
81 (S/R)		---	---	0,94 \pm 0,04	54 \pm 3
82 (R/S)		---	---	0,89 \pm 0,15	12 \pm 1
83 (S/S)		< 4,5	n. b.	n. b.	< 10
84		---	---	0,42 \pm 0,24	32 \pm 3

Tab. 3-8: Einfluss der Chiralitätszentren von Methylnpiperidinderivaten

Ausgehend von Leitstruktur **48** wurden die Methyl-Derivate an C2-Position, C3-Position und C4-Position als mögliche partielle Agonisten dargestellt. Um den Einfluss chiraler Strukturen auf den Rezeptor zu untersuchen, wurden die entsprechenden enantiomerenreinen 2-Methylpiperidin- bzw. 3-Methylpiperidin-Derivate synthetisiert und auf Agonismus getestet.

Bei den 2-Methylpiperidin-Derivaten konnten starke Unterschiede in der intrinsischen Aktivität festgestellt werden. Einzig Verbindung **77** zeigte eine intrinsische Aktivität von 58% gegenüber 5-HT, während die intrinsische Aktivität der drei anderen Derivate unter 25% lag. Daher wurde lediglich die Verbindung **77** weiter auf Agonismus getestet. Sie zeigte partiell agonistischen Charakter mit einer relativen Aktivität von 24% gegenüber 5-HT. Die Verbindungen **76**, **78** und **79** wurden zusätzlich auf Antagonismus getestet. Sie konnten allerdings die KWK von 5-HT auch in Konzentrationen bis $10^{-4,5}$ mol/l kaum beeinflussen.

Die 3-Methylpiperidin-Derivate zeigten insgesamt eine geringere intrinsische Aktivität gegenüber den entsprechenden 2-Methylpiperidin-Analoga. Bei Verbindung **80** konnte ein Antagonismus festgestellt, der bei höheren Konzentrationen mit einer Depression der KWK von 5-HT einherging. Bei Verbindung **83** konnte auch bei einer Antagonistenkonzentration von $10^{-4,5}$ mol/l kein nennenswerter Antagonismus gefunden werden. Die zueinander enantiomeren Verbindungen **81** und **82** zeigten einen partiellen Agonismus am 5-HT₃-Rezeptor des Meerschweinchenileums mit ähnlicher relativer Aktivität (**81**: 11%; **82**: 13%) und wieder deutliche Unterschiede in der intrinsischen Aktivität (**81**: 54%; **82**: 12%).

Ebenfalls agonistische Aktivität in dieser Reihe zeigte das racemische 4-Methylpiperidin-Derivat **84**. Gegenüber 5-HT betrug dessen intrinsische Aktivität 32% und die relative Aktivität 38%.

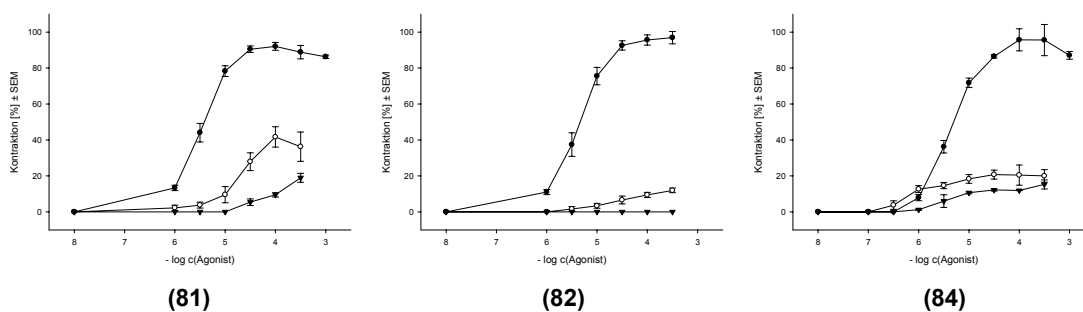


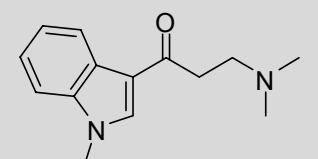
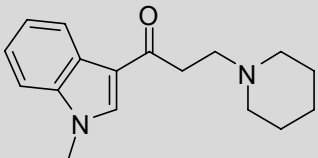
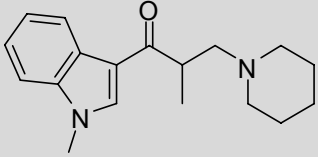
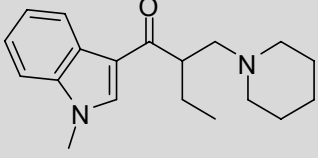
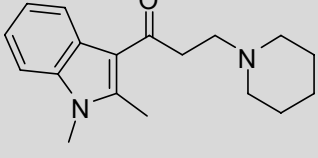
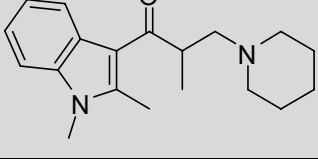
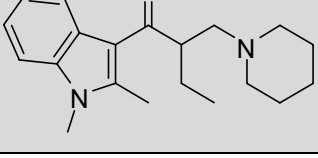
Abb. 3-8: Am isolierten Meerschweinchenileum aufgenommene Konzentrations-Wirkungskurven von Serotonin (●, n = 8) und den partiellen Agonisten

81 in Abwesenheit (○, n = 8) und in Gegenwart von 0,5 µmol/l Ondansetron (▼, n = 6)

82 in Abwesenheit (○, n = 4) und in Gegenwart von 3,16 µmol/l Ondansetron (▼, n = 2)

84 in Abwesenheit (○, n = 12) und in Gegenwart von 3,16 µmol/l Ondansetron (▼, n = 4)

3.4.9 Indolylketon-Derivate

Verb.		$pA_2 \pm \text{SEM}$	$pD'_2 \pm \text{SEM}$
85		$5,09 \pm 0,12$	$3,71 \pm 0,01$
86		$5,26 \pm 0,03$	$3,94 \pm 0,12$
87		$4,89 \pm 0,07$	$4,25 \pm 0,03$
88		$< 4,5$	$4,34 \pm 0,09$
89		$4,57 \pm 0,14$	$3,84 \pm 0,10$
90		$6,00 \pm 0,14$	$4,67 \pm 0,08$
91		$5,14 \pm 0,02$	$4,54 \pm 0,05$

Tab. 3-9: 5-HT₃-antagonistische Wirkung verschiedener Indolylketon-Analoga

In die Leitstruktur **48** sollte durch formale Öffnung des C-Rings mehr Flexibilität in das System gebracht werden (vgl. Kap. 2.1.2). Der partiell agonistische Charakter der Verbindung **48** konnte in keiner Verbindung dieser Reihe gefunden werden. Vielmehr konnte zum Teil relativ stark antagonistisches Verhalten festgestellt werden. Die Verbindung **90** stellte sich mit einem pA_2 -Wert von 6,00 als der stärkste Antagonist in

dieser Arbeit heraus. Zusätzlich zu einer Rechtsverschiebung der KWK von 5-HT ist bei den Verbindungen **86** bis **91** eine Depression des Kurvenmaximums zu finden.

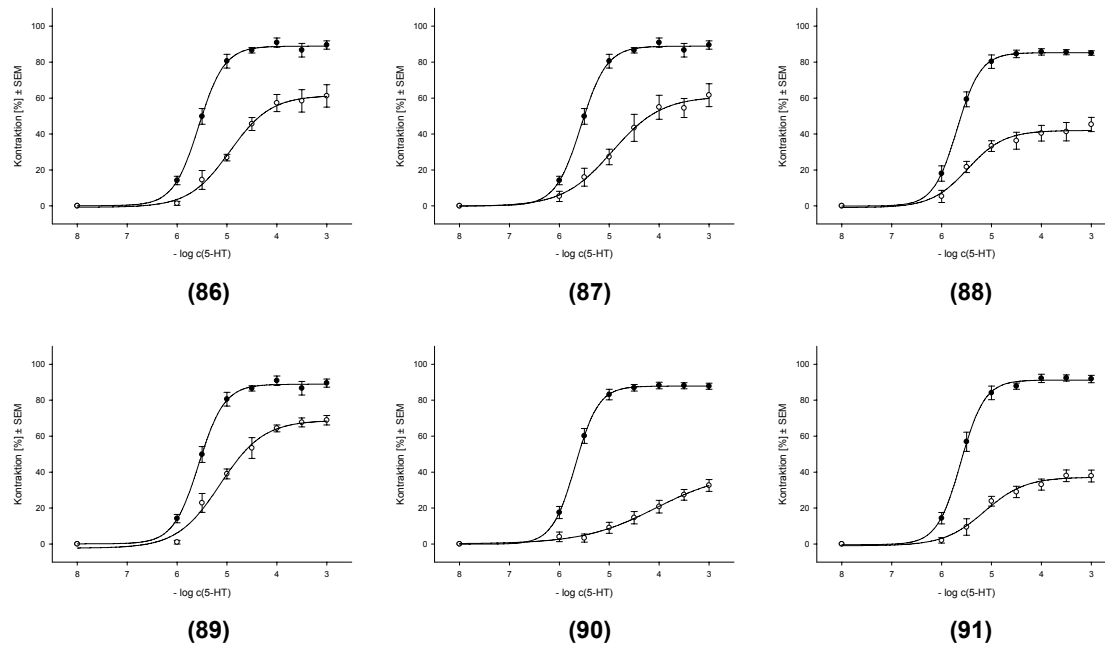


Abb. 3-9: Konzentrations-Wirkungskurven von 5-HT am isolierten Meerschweinchenileum in Abwesenheit (●, n = 6) und in Anwesenheit von 31,6 μmol/l Antagonist (○, n = 6)

4 Zusammenfassung

4.1 Allgemeines

In der vorliegenden Arbeit sollten in Fortführung der Arbeit von *W.L. HEIL* [136] neue Ondansetron-analoge Tetrahydrocarbazolon- und Indolderivate als mögliche 5-HT₃-Rezeptorliganden synthetisiert werden.

Ausgehend von dem partiellen Agonisten **48** sollten durch Einführung von Substituenten an den Piperidinring neue selektive 5-HT₃-Rezeptorliganden dargestellt werden. Des Weiteren sollte eine Variation der Ringgröße erfolgen und die Auswirkung verschiedener mono- und dialkylierter Aminderivate auf die Aktivität am 5-HT₃-Rezeptor untersucht werden.

Die Strukturen der synthetisierten Verbindungen wurden mittels Methoden wie ¹H-NMR, ¹³C-NMR, zweidimensionale NMR, MS- und IR-Methoden abgesichert. Die Reinheitsprüfung der Substanzen erfolgte mittels HPLC-Analytik und Elementaranalyse.

Zur Ermittlung der absoluten Konfiguration enantiomerenreiner Verbindungen wurden Röntgenstrukturanalysen durchgeführt.

4.2 Zusammenfassung des chemischen Teils

Die Darstellung der Serotoninrezeptorliganden erfolgte in Anlehnung an die Synthese von Ondansetron. Dabei sollte vornehmlich ein Austausch des Imidazolrings durch verschiedene Piperidinderivate, offenkettige Amine oder andere stickstoffhaltige Verbindungen erfolgen.

Zunächst wurde die von *W.L. HEIL* [136] entwickelte Syntheseroute zum Synthon **3** optimiert, so dass bei der Synthese wenig unerwünschte Nebenprodukte entstehen und die Aufarbeitung sich sehr einfach gestaltet.

Der Ringschluss zur Verbindung **1** mittels Trifluoressigsäure anstatt Schwefelsäure erfolgte unter milderen Bedingungen, wodurch das Entstehen von unerwünschten Nebenprodukten verhindert wurde. Als alternativen Weg zu Verbindung **1** konnte auch eine selektive Oxidation von Tetrahydrocarbazol mit Hilfe von DDQ durchgeführt werden. Eine anschließende Umsetzung mit Dimethylsulfat lieferte die methylierte Verbindung **2** in hohen Ausbeuten. Die von *W.L. HEIL* vorgeschlagene Aldolkondensation mit Paraformaldehyd oder Formaldehydlösung resultierte in Synthon **3**, allerdings nur in geringer Ausbeute. Daher wurde auf eine *MANNICH*-ähnliche Reaktion mit Hilfe von Morpholin zurückgegriffen. Die Aufarbeitung gestaltete

sich sehr einfach und auch die Ausbeuten lagen weit über denen aus der Aldolkondensation.

Zur Variation des Grundkörpers wurden die Synthesen verschiedener 3-acylierter Indole optimiert und zahlreiche Indole als Ausgangssubstanzen für weitere Verbindungen dargestellt. Dazu wurde zunächst Indol bzw. 2-Methylindol an der C3-Position acyliert und anschließend am Stickstoff methyliert.

Waren die für die Synthese nötigen Verbindungen nicht käuflich zu erwerben wurden diese synthetisiert. War die Substitution an mehreren Stellen des Nukleophils möglich wurde eine Reaktion an der gewünschten Stelle durch die Einfuhr von Schutzgruppen ermöglicht.

Der Großteil der Synthesearbeit wurde auf dem Gebiet der Synthese enantiomerenreiner Verbindungen verbracht.

Zu diesem Zweck wurden zum einen chirales (*R*)- bzw. (*S*)-2-Methylpyrrolidin durch asymmetrische Synthese mit Hilfe von Phenylglycinol dargestellt und zahlreiche Zwischenverbindungen synthetisiert, die als Ausgangssubstanz für die Synthese weiterer Mono- und Dialkylpyrrolidine dienen können. Desweiteren wurden auf ähnlichem Wege die Piperidinanalogen Zwischenverbindungen für die Synthese von mono- und disubstituierten Piperidine dargestellt.

Racemisches (\pm)-2-Methylpiperidin und (\pm)-3-Methylpiperidin wurden durch Bildung diastereomerer Salze mit enantiomerenreiner Mandelsäure in ihre Antipoden gespalten. Eine Reinheitsprüfung erfolgte mittels chiraler Gaschromatographie.

Durch die Substitution der Methylengruppe des Synthons **3** durch achirale Verbindungen entstanden Racemate, die ohne weitere Trennung zur Testung verwendet wurden. Durch die Verwendung von enantiomerenreinen Verbindungen wurden Gemische aus zwei Diastereomeren erhalten, die mit Hilfe verschiedener präparativer Methoden wie Rotationschromatographie, präparativer Dünnschichtchromatographie oder HPLC getrennt wurden.

Die Kopplung der Nukeophile war mit zunehmender Größe der Substituenten erschwert, so dass es teilweise zu geringen Ausbeuten kam.

Die Trennung der Diastereomeren stellte sich aufgrund der ähnlichen physikochemischen Eigenschaften der Verbindungen als relativ schwer heraus, und es wurden meist nur geringe Mengen an sauberer Verbindung erhalten.

Bei den chiralen Methylpyrrolidin- und Methylpiperidin-Derivaten wurde wie üblich versucht, eine weitere Reinigung durch Kristallisation in verschiedenen Lösungsmitteln durchzuführen. Leider stellte sich heraus, dass Lösen einer fast sauberen, enantiomerenreinen Endverbindung in einem beliebigen Lösungsmittel und deren

Kristallisation zu keiner Verbesserung der Reinheit führte. Die gebildeten Kristalle waren im Gegenteil wieder stärker mit dem anderen Diastereomer verunreinigt. Daher wurden die verschiedenen Methylpyrrolidin- und Methylpiperidin-Derivate nur mittels Chromatographie getrennt und nicht weiter gereinigt. Die Reinheit der Verbindungen wurde mittels HPLC geprüft. Wurde die HPLC-Analytik sofort im Anschluss an die Trennung vollzogen, konnte eine Reinheit von über 99% festgestellt werden, wurden die Verbindungen allerdings erst später gemessen, konnten auch die anderen Diastereomeren nachgewiesen werden. Das lässt den Rückschluss zu, dass im feuchten Medium (wahrscheinlich auch durch Luftfeuchtigkeit) die Substitutionsreaktion reversibel ist. Für die pharmakologischen Tests wurden frisch synthetisierte Verbindungen verwendet und innerhalb einer Woche getestet. Nach einer Woche konnten die diastereomeren Verbindungen durch Dünnschichtchromatographie nicht nachgewiesen werden. Erst nach ca. einem Monat wurde bei den tiefgefrorenen Verbindungen das andere Diastereomer nachgewiesen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass bei den pharmakologischen Test die jeweils enantiomeren-reine Verbindung verwendet wurde.

4.3 Zusammenfassung des pharmakologischen Teils

Anstoß zu Beginn dieser Arbeit war die schwach partiell agonistische Aktivität der Verbindung **48**. Daher sollten durch die Synthese und Testung diverser Analoga mögliche strukturelle Voraussetzungen für den Agonismus oder Antagonismus am 5-HT₃-Rezeptor gefunden werden. Dadurch lassen sich eventuell neue Erkenntnisse zur Struktur des Rezeptors und dessen Wirkungsweise gewinnen.

Bei den offenkettigen Amin-Derivaten kann man erkennen, dass kleinere Substituenten eher einen antagonistischen Effekt am Rezeptor hervorrufen (**30**, **31**, **32**, **37**). Bei größeren Substituenten, wie sie beim Butylamin- (**33**), Isopropylamin- (**35**), Isobutylamin- (**36**) und Diethylamin-Derivat (**38**) vorhanden sind, konnte eine agonistische Aktivität festgestellt werden. Eine weitere Vergrößerung verursachte den Verlust der agonistischen Aktivität, und es konnte zum Teil wieder eine antagonistische Aktivität bestimmt werden.

Ringe verschiedener Größe in Nachbarschaft zur Aminfunktion führten in fast allen Verbindungen zu mehr oder weniger schwachen Antagonisten. Ausnahme davon ist das Cyclopentylamin-Derivat **42**, welches als partieller Agonist wirkt.

Interessant waren die Auswirkungen einer Veränderung der Ringgröße bei den cyclischen Amin-Derivaten. Ausgehend von dem schwachen Agonisten **48**, der als Substituent den Piperidinring besitzt, führte eine Verkleinerung des Ringes zu

antagonistischen Verbindungen, während eine Vergrößerung des Ringes zu stark agonistischen Molekülen führte. Schon das Hexamethylen-Derivat (Azepan-) konnte die Aktivität des Leitmoleküls **48** um mehr als 1,5 Zehnerpotenzen übertreffen und das Heptamethylen-Derivat (Azocan-) übertrifft die Wirkung um etwa 2 Zehnerpotenzen. Daher sollte das Heptamethylen-Derivat als neue Ausgangsverbindung für die weitere Forschung nach Agonisten am 5-HT₃-Rezeptor dienen.

Einführung sterisch anspruchsvoller Substituenten an der C4-Position des Piperidinrings führte meist zu schwachen Antagonisten. Interessant waren die Verbindungen **55** und **56**. Während das 4-Hydroxymethylpiperidin-Derivat **55** schwach agonistische Tendenzen zeigte, konnte mit dem entsprechenden 4-Thiomethylpiperidin-Derivat **56** ein relativ starker Antagonist gewonnen werden.

Bei den hydroxylierten Pyrrolidin- und Piperidin-Derivaten waren die Ergebnisse nicht ganz stimmig. Während eine Hydroxylierung des Piperidins am C3 eine agonistische Verbindung liefert (**59**), führt eine Hydroxylierung an C4-Position zu einer antagonistischen Verbindung (**60**). Dieses Verhalten kehrt sich durch den Einbau einer Methylengruppe um. Während das 3-Piperidinmethanol-Derivat **63/64** nun antagonistische Aktivität besitzt, verhält sich das 4-Piperidinmethanol-Derivat **61** als Agonist. Eine weitere Verlängerung um eine Methylengruppe zum 4-Piperidinoethanol-Derivat **62** führt wieder zu einem Antagonisten. Die Stereochemie an der C3-Position des Pyrrolidinrings bzw. des Piperidinrings scheint hier keinen Einfluss auf die Aktivität zu haben, da sowohl die Diastereomerenmischungen **63/64** als auch **65/65** eine ähnliche Aktivität besitzen.

Der Austausch des Kohlenstoffatoms an der C4-Position des Piperidinrings der Verbindung **48** durch ein weiteres Heteroatom führt zum Verlust der agonistischen Aktivität und zu Verbindungen, die zu den Antagonisten zu zählen sind.

Durch die Testung von enantiomerenreinen Methylpyrrolidin- und Methylpiperidin-Derivaten kann man Rückschlüsse auf den Einfluss der Stereochemie gewinnen. Da die Verbindungen nur eine relativ geringe Aktivität besitzen, können keine eindeutigen Aussagen getroffen werden. Bei allen Verbindungen dieser Gruppe hatte aber die Verbindung mit der (*R*)-Konfiguration der Methylgruppe am Ring und der (*S*)-Konfiguration an der C3-Position des Tetrahydrocarbazolons eine agonistische Wirkung (**73**, **77**, **81**), während die anderen Verbindungen eher antagonistische Tendenzen zeigten. Jedoch konnte auch bei Verbindung **82**, welche enantiomer zu Verbindung **81** ist, eine agonistische Aktivität festgestellt werden. Allerdings ist die intrinsische Aktivität dieser Verbindung erheblich niedriger als bei Verbindung **81**. Auch bei Verbindung **78** konnte eine geringe intrinsische Aktivität festgestellt werden. Sie

wurde allerdings aufgrund der sehr geringen intrinsischen Aktivität nicht weiter als Agonist charakterisiert. Erstaunlicherweise konnte bei dem racemischen 4-Methylpiperidin-Derivat der stärkste Agonismus in dieser Reihe festgestellt werden.

Die Ergebnisse aus den Versuchen mit den Indolylketon-Derivaten zeigen, dass die Flexibilität des Grundkörpers zu antagonistischen Verbindungen führt. Keines der synthetisierten Moleküle zeigte den Agonismus der Verbindung **48**. Allerdings lassen sich wegen der limitierten Anzahl von Verbindungen in dieser Stoffklasse noch keine weiteren Aussagen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen machen.

Für genauere Aussagen zur Stereochemie der Liganden sollten zunächst Liganden gefunden und verwendet werden, die einen stärkeren Agonismus besitzen. Diese können dann systematisch verändert werden, um eine noch bessere Wirkung zu erzielen. Als Ausgangsverbindung für weitere Untersuchungen kann die Substanz **50** verwendet werden, die die Leitverbindung **48** in ihrer Aktivität stark übertrifft.

Als pharmakologische Werkzeuge tragen selektiven 5-HT₃-Agonisten zur Aufklärung der Rezeptorstruktur bei. Bis jetzt ist noch nicht klar, ob 5-HT₃-Agonisten jemals für therapeutische oder diagnostische Verwendung geeignet sein werden. Viele Versuche deuten zwar darauf hin, allerdings konnten noch keine eindeutigen Ergebnisse gefunden werden. Um dies genauer zu untersuchen, werden hochselektive und potentere Agonisten benötigt.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Angaben

Wasserfreie Lösemittel wurden durch Versetzen des entsprechenden Lösemittels in p.a.-Qualität mit Molekularsieb 4 Å gewonnen oder frisch destilliert.

Alle Reaktionen mit wasserfreien Lösemitteln wurden unter Stickstoff oder Argon in getrockneten Kolben (acetongespült, 100 °C über mehrere Stunden) durchgeführt.

Zweiphasenextraktionen erfolgten im Scheidetrichter passender Größe.

Angaben zu Lösungen erfolgen in Massenprozent (% m/m), die zu Mischungen von Flüssigkeiten in Volumenprozent (% V/V).

Alle für die Synthese verwendeten Substanzen wurden von den Firmen Aldrich, Acros, Fluka, Merck, Lancaster / Alfa Asar, Sigma oder Maybridge bezogen.

Schmelzpunkte

Alle angegebenen Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunkt-Messgerät Büchi Melting Point B-545 (BÜCHI Labortechnik GmbH, Essen) ermittelt. Es handelt sich um korrigierte Werte.

Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden von der Abteilung Zentrale Analytik – Elementaranalyse der Universität Regensburg mit dem Gerät Heraeus CHN Rapid ausgeführt. Von Ölen und Schäumen wurden keine Elementaranalysen durchgeführt und die Reinheit > 95% NMR-spektroskopisch sichergestellt.

Alle Daten sind in Prozent angegeben und liegen innerhalb von $\pm 0,4\%$ des theoretischen Wertes.

Massenspektrometrie

Die Aufnahme der EI- und CI-Massenspektren erfolgte mit einem Finnigan MAT SSQ 710 A (Finnigan, Bremen, Deutschland), die der ESI-Massenspektren mit einem ThermoQuest Finnigan TSQ 7000 (Finnigan, Bremen, Deutschland).

Bei der Auflistung der Daten ist zunächst die Massenzahl (m/z), dann die Art des Massenfragments und schließlich die relative Intensität in % angegeben.

IR-Spektroskopie

Die IR-Messungen wurden an dem Gerät Bruker Tensor 27 (Bruker Biospin GmbH, Rheinstetten) durchgeführt. Angabe der Wellenzahlen ν [cm^{-1}].

Drehwerte

Die Drehwinkel der optisch aktiven Verbindungen wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 241 Polarimeter bei Raumtemperatur und 589 nm (D-Linien Natrium) bestimmt.

Angabe der Konzentration der Untersuchungslösungen $[c] = \text{g} / 100 \text{ ml}$.

$^1\text{H-NMR}$ / $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie

Die Messungen wurden mit einem Bruker Avance 300-, 400- bzw. 600-Spektrometer (Bruker Biospin GmbH, Rheinstetten) bei Raumtemperatur aufgenommen. Als Lösemittel wurden DMSO-d_6 , $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, $\text{D}_2\text{O-d}_2$, MeOD-d_4 , als interner Standard TMS verwendet. Eine exakte Zuordnung der Protonen wurde nur dann durchgeführt, wenn die Struktur zusätzlich mittels COSY o.ä. Methoden verifiziert wurde, bzw. eine eindeutige Zuordnung durch Vergleichsspektren möglich war.

Auflistung der Daten in folgender Reihenfolge:

$^1\text{H-NMR}$: Chemische Verschiebung (δ) in ppm gegenüber den internen Standard (TMS), Multiplizität (s: Singulett; d: Duplett; t: Triplett; q: Quartett; quin: Quintett; sext: Sextett; m: Multipllett), Anzahl der Protonen, Kopplungskonstante (J) in Hertz (Hz) und Art der Protonen bzw. genaue Zuordnung.

$^{13}\text{C-NMR}$: Chemische Verschiebung (δ) in ppm gegenüber den internen Standard (TMS), Zuordnung.

Dünnschichtchromatographie

Zur analytischen Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel 60 F_{254} -Folien (Merck, Darmstadt) verwendet. Die Detektion erfolgte mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm / 366 nm, bzw. mit Hilfe einer Iodkammer.

Zur präparativen Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel 60 F_{254} -PSC-Fertigplatten, 1 mm (Merck, Darmstadt) verwendet.

Säulenchromatographie

Für die präparative Säulenchromatographie wurde Kieselgel Geduran SI 120 (Merck, Darmstadt) verwendet.

Rotationschromatographie

Chromatotron® Harrison Research Model 8924T, Kieselgel 60PF₂₅₄ gipshaltig (Merck, Darmstadt), Schichtdicke 2 mm (Auftragmenge 50 mg) oder 4 mm (Auftragmenge 100 mg)

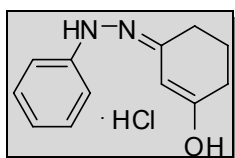
5.2 Synthese und analytische Daten der dargestellten Verbindungen

5.2.1 Darstellung der Tetrahydrocarbazolon- und Indolbausteine

Darstellung der Tetrahydrocarbazolonbausteine 1 – 3

3-(2-Phenylhydrazono)cyclohex-1-enol als Hydrochlorid [133]

11,2 g (100 mmol) Cyclohexan-1,3-dion und 14,5 g (100 mmol) Phenylhydrazin-HCl werden in 50 ml 50%-iger Essigsäure gelöst und 15 Minuten bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird der sich bildende Niederschlag abgesaugt und gründlich mit Acetonitril gewaschen.



Ausbeute: 14,80 g (62 mmol), 62% d. Th.
oranger Feststoff

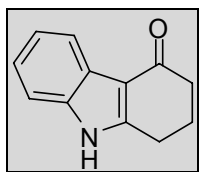
Smp.: 168 – 169 °C (166 – 169 °C [133])

C₁₂H₁₅ClN₂O M = 238,71 g/mol

¹H-NMR (DMSO) entspricht Literatur [133].

2,3-Dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on (1) [137]

23,9 g (100 mmol) 3-(2-Phenylhydrazono)cyclohex-1-enol Hydrochlorid werden in 100 ml Trifluoressigsäure 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches wird der Ansatz vorsichtig auf 500 ml Eiswasser gegossen, der sich bildende Niederschlag abgesaugt und aus Methanol / Wasser umkristallisiert.



Ausbeute: 12,97 g (70 mmol), 70% d. Th.
weiße Kristalle

Smp.: 228 – 230 °C (228 – 230 °C [137])

C₁₂H₁₁NO M = 185,22 g/mol

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 11,86 (s, 1H, NH); 7,95 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, C5-*H*); 7,40 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, C8-*H*); 7,19–7,10 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 2,96 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, C1-*H*₂); 2,45–2,40 (m, 2H, C3-2*H*₂); 2,12 (quin, 2H, *J* = 6,3 Hz, C2-*H*₂)

Alternative Methode [142]:

Zu einer Lösung von 17,1 g (100 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol in 500 ml 90%igen THF werden 22,7 g (100 mmol) DDQ (4,5-Dichloro-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1,2-dicarbonitril) gelöst in 100 ml THF über 1 Stunde bei 0 °C zugetropft und über Nacht bei 0 °C gerührt.

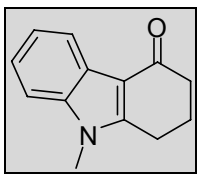
Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand über Nacht im Exsikkator getrocknet.

Nun wird der Feststoff 5 Stunden in 250 ml Ethylacetat gerührt, abgesaugt und mit 100 ml Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt, über Aluminiumoxid gesäult und in Methanol / Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 13,89 g (75 mmol), 75% d. Th.

9-Methyl-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (2) [135]

7,4 g (40 mmol) 2,3-Dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on werden in 100 ml Aceton gelöst und mit 8%-iger Kaliumhydroxidlösung versetzt. Die Mischung wurde zum Sieden gebracht und 5,1 g (40 mmol) Dimethylsulfat während einer Dauer von 30 Minuten zugetropft. Nach weiterer 90 minütiger Kochzeit wurde das Aceton im Vakuum abgezogen, die Mischung mit Dichlormethan (3x 50 ml) extrahiert und die neutral gewaschene organische Phase zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde schließlich aus Methanol kristallisiert.



Ausbeute: 6,46 g (32 mmol), 81% d. Th.
weiße Kristalle

Smp.: 201– 202°C (201°C [136])

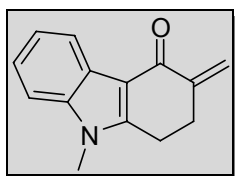
C₁₃H₁₃NO M = 199,25 g/mol

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,00 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz, C5-*H*); 7,40 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz, C8-*H*); 7,25-7,18 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,73 (s, 3H, C9-*H*₃); 2,98 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, C1-*H*₂); 2,44-2,39 (m, 2H, C3-*H*₂); 2,13 (quin, 2H, *J* = 6,1 Hz, C2-*H*₂)

9-Methyl-3-methylen-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on (3)

9,96 g (50 mmol) 9-methyl-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on und 2,2 ml (25 mmol) Morpholin werden in 100 ml Eisessig bis zum Rückfluss erhitzt. Anschließend werden 6,81 g Paraformaldehyd über 5 Stunden hinzugegeben. Alternativ kann man auch 22,8 ml 37%ige Formaldehydlösung über 5 Stunden zu tropfen. Nach Vollendung der Reaktion wird der Eisessig unter Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in 50 ml Ethylacetat gelöst und nacheinander mit 10%iger wässriger HCl-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet [146]. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt, der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Ethylacetat = 9/1) gereinigt und in Methanol umkristallisiert [136].



Ausbeute: 8,24 g (39 mmol), 78% d. Th.

weiße Kristalle

Smp.: 129 – 130°C (128°C [136])

C₁₃H₁₃NO M = 211,26 g/mol

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,08 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz, C5-*H*); 7,55 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, C8-*H*); 7,30-7,18 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 5,90 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, C10a-*H*); 5,40 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, C10b-*H*); 3,74 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,09 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz, C1-*H*₂); 2,91 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, C2-*H*₂)

Darstellung der Indolyketonbausteine 4 – 9**Allgemeine Arbeitsvorschrift:****Zwischenstufe [153]**

Zu einer Lösung von 3,34 g (20 mmol) Indol bzw. 2,62 g (20 mmol) 2-Methyl-1*H*-indol in 40 ml Dichlormethan wird bei 0 °C unter Argon 2,88 ml (24 mmol) SnCl₄ mittels einer Spritze zugegeben. Nach Entfernen des Eisbades wird der Reaktionsansatz 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nun werden 20 mmol des entsprechenden Acylierungsmittel tropfenweise und zum Abschluss noch 30 ml Nitromethan zugegeben. Nach 2 Stunden wird der Reaktionsansatz auf 60 ml Eiswasser gegossen, vom anorganischen Niederschlag befreit und mit Ethylacetat (3x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und umkristallisiert.

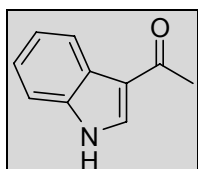
Indolyketonbausteine 4 - 9 [201]

Zu einer Lösung von 10 mmol der jeweiligen Zwischenstufe in 75 ml Ethanol werden bei Raumtemperatur 729 mg (13 mmol) KOH-Plätzchen. Nach vollständiger Auflösung der KOH-Plätzchen wird der Ethanol am Rotationsverdampfer abgezogen und der Niederschlag in 75 ml Aceton gelöst. Nach Zugabe von 948 µl (10 mmol) Dimethylsulfat wird der Ansatz 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und umkristallisiert.

Verb.	Indol, Acylierungsmittel	Reaktions- zeit	Umkristallisation (Zwischenstufe)	Umkristallisation (Indolyketonbausteine)
4	Indol, Acetylchlorid	2 h	EtOH	EtOH
5	Indol, Propionylchlorid	10 h	Aceton	Et ₂ O
6	Indol, Butyrylchlorid	14 h	MeOH	Aceton
7	2-Methyl-1 <i>H</i> -indol, Acetylchlorid	12 h	EtOH	Aceton

Verb.	Indol, Acylierungsmittel	Reaktions- zeit	Umkristallisation (Zwischenstufe)	Umkristallisation (Indolyketonbausteine)
8	2-Methyl-1 <i>H</i> -indol, Propionylchlorid	12 h	Aceton	Aceton
9	2-Methyl-1 <i>H</i> -indol, Butyrylchlorid	12 h	Aceton	MeOH

1-(1*H*-Indol-3-yl)ethanon



Ausbeute: 2,71 g (17 mmol), 85% d. Th.

weiße Kristalle

Smp.: 192 - 194 °C (191 – 192 °C [199])

C₁₀H₉NO M = 159,18 g/mol

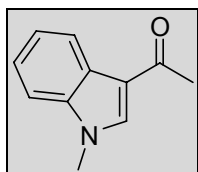
CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 160 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 11,92 (br s, 1H, NH); 8,31 (s, 1H, Ind-2-*H*); 8,22-8,14 (m, 1H, Ind-4-*H*); 7,50-7,42 (m, 1H, Ind-7-*H*); 7,24-7,13 (m, 2H, Ind-6-*H*, Ind-5-*H*); 2,45 (s, 3H, COCH₃);

IR: 3154 br (NH), 2927 (CH_{aliph}), 1613 (CO)

1-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)ethanon (4)



Ausbeute: 1,42 g (8,2 mmol), 82% d. Th.

weißer Feststoff

Smp.: 106 - 107°C (106 - 107°C [394])

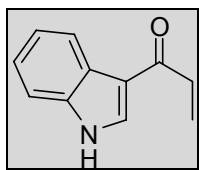
C₁₁H₁₁NO M = 173,21 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 174 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,32 (s, 1H, Ind-2-*H*); 8,21-8,15 (m, 1H, Ind-4-*H*); 7,56-7,50 (m, 1H, Ind-7-*H*); 7,31-7,18 (m, 2H, Ind-6-*H*, Ind-5-*H*); 3,86 (s, 3H, NCH₃); 2,43 (s, 3H, COCH₃)

IR: 3114 (CH_{aliph}), 3052 (CH_{aliph}), 2937 (CH_{aliph}), 1640 (CO)

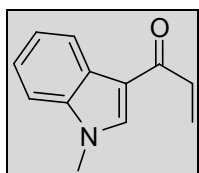
1-(1*H*-Indol-3-yl)propan-1-on

Ausbeute:	2,42 g (14 mmol), 70% d. Th. weißer Feststoff
Smp.:	169 - 171 °C (172 – 173 °C [158])
C₁₁H₁₁NO	M = 173,21 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> (rel. Int. [%]): 174 [MH] ⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 11,88 (br s, 1H, NH); 8,30 (s, 1H, Ind-2-*H*); 8,22-8,15 (m, 1H, Ind-4-*H*); 7,49-7,42 (m, 1H, Ind-7-*H*); 7,24-7,12 (m, 2H, Ind-6-*H*, Ind-5-*H*); 2,87 (q, 2H, *J* = 7,4 Hz, COCH₂CH₃); 1,11 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz, CH₂CH₃)

IR: 3174 br (NH), 3108 (CH_{aliph}), 2975 (CH_{aliph}), 1632 (CO)

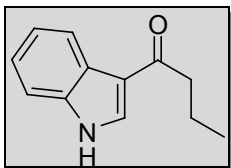
1-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)propan-1-on (5)

Ausbeute:	1,72 g (9,2 mmol), 92% d. Th. weißer Feststoff
Smp.:	79 - 80 °C (80 – 81,5 °C [167, 373])
C₁₂H₁₃NO	M = 187,24 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> (rel. Int. [%]): 188 [MH] ⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,32 (s, 1H, Ind-2-*H*); 8,25-8,16 (m, 1H, Ind-4-*H*); 7,56-7,47 (m, 1H, Ind-7-*H*); 7,31-7,18 (m, 2H, Ind-6-*H*, Ind-5-*H*); 3,85 (s, 3H, NCH₃); 2,84 (q, 2H, *J* = 7,4 Hz, COCH₂CH₃); 1,12 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz, CH₂CH₃)

IR: 3105 (CH_{aliph}), 2981 (CH_{aliph}), 2939 (CH_{aliph}), 2903 (CH_{aliph}), 1641 (CO)

1-(1*H*-Indol-3-yl)butan-1-on

Ausbeute: 2,70 g (14,4 mmol), 72% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 176 - 177 °C (177 – 178,5 °C [151])

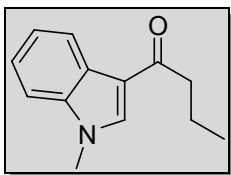
C₁₂H₁₃NO M = 187,24 g/mol

EI-MS (70 eV): *m/z* (rel. Int. [%]): 187 M⁺ (26); 144 (100)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 11,90 (br s, 1H, NH); 8,32 (d, 1H, *J* = 3,1 Hz, Ind-2-*H*); 8,23-8,15 (m, 1H, Ind-4-*H*); 7,49-7,42 (m, 1H, Ind-7-*H*); 7,24-7,12 (m, 2H, Ind-6-*H*, Ind-5-*H*); 2,82 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, COCH₂CH₂); 1,66 (sext, 2H, *J* = 7,3 Hz, CH₂CH₂CH₃); 0,94 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz, CH₂CH₃)

IR: 3047 br (NH), 2969 (CH_{aliph}), 2930 (CH_{aliph}), 1630 (CO)

1-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-on (6)

Ausbeute: 1,79 g (8,9 mmol), 89% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 174 - 175 °C

C₁₃H₁₅NO M = 201,26g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 202 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

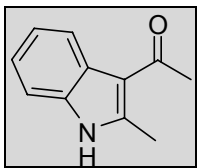
δ (ppm) = 8,31 (s, 1H, Ind-2-*H*); 8,22-8,18 (m, 1H, Ind-4-*H*); 7,54-7,51 (m, 1H, Ind-7-*H*); 7,31-7,18 (m, 2H, Ind-6-*H*, Ind-5-*H*); 3,85 (s, 3H, NCH₃); 2,77 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, COCH₂CH₂); 1,67 (sext, 2H, *J* = 7,4 Hz, CH₂CH₂CH₃); 0,93 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz, CH₂CH₃)

CHN (C₁₃H₁₅NO):

ber.: C 77,58 H 7,51 N 6,96

gef.: C 77,40 H 7,51 N 6,78

IR: 3096 (CH_{aliph}), 2956 (CH_{aliph}), 2871 (CH_{aliph}), 1648 (CO)

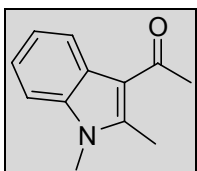
1-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethanon

Ausbeute:	3,01 g (17,4 mmol), 87% d. Th. weißer Feststoff
Smp.:	198 - 199 °C (195 – 196 °C [199])
C₁₁H₁₁NO	M = 173,21 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> (rel. Int. [%]): 174 [MH] ⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 11,83 (br s, 1H, NH); 8,04-7,96 (m, 1H, Ind-4-*H*); 7,39-7,32 (m, 1H, Ind-7-*H*); 7,17-7,08 (m, 2H, Ind-6-*H*, Ind-5-*H*); 2,68 (s, 3H, Ind-2-CH₃); 2,51 (s, 3H, COCH₃)

IR: 3169 br (NH), 1612 (CO)

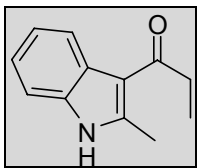
1-(1,2-Dimethyl-1H-indol-3-yl)ethanon (7)

Ausbeute:	1,54 g (8,2 mmol), 82% d. Th. weißer Feststoff
Smp.:	114 - 115 °C (113 – 114 °C [151])
C₁₂H₁₃NO	M = 187,24 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> (rel. Int. [%]): 188 [MH] ⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,03-7,95 (m, 1H, Ind-4-*H*); 7,57-7,50 (m, 1H, Ind-7-*H*); 7,26-7,15 (m, 2H, Ind-6-*H*, Ind-5-*H*); 3,74 (s, 3H, NCH₃); 2,73 (s, 3H, Ind-2-CH₃); 2,56 (s, 3H, COCH₃)

IR: 3074 (CH_{aliph}), 3000 (CH_{aliph}), 1642 (CO)

1-(2-methyl-1H-indol-3-yl)propan-1-on

Ausbeute: 3,11 g (16,6 mmol), 83% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 191 - 192 °C (194 °C [395])

C₁₂H₁₃NO M = 187,24 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 188 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

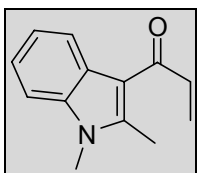
δ (ppm) = 11,79 (br s, 1H, NH); 8,05-7,97 (m, 1H, Ind-4-*H*); 7,40-7,32 (m, 1H, Ind-7-*H*); 7,17-7,08 (m, 2H, Ind-6-*H*, Ind-5-*H*); 2,90 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz, COCH₂CH₃); 2,68 (s, 3H, Ind-2-CH₃); 1,11 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH₂CH₃)

CHN (C₁₂H₁₃NO • 1/8 (CH₃)₂CO):

ber.: C 76,42 H 7,13 N 7,20

gef.: C 76,47 H 7,16 N 7,29

IR: 3178 br (NH), 3051 (CH_{aliph}), 2970 (CH_{aliph}), 1609 (CO)

1-(1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl)propan-1-on (8)

Ausbeute: 1,81 g (2,81 mmol), 90% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 152 - 154 °C

C₁₃H₁₅NO M = 201,26 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 202 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

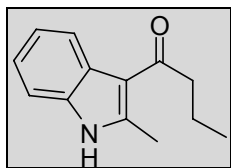
δ (ppm) = 8,01-7,93 (m, 1H, Ind-4-*H*); 7,58-7,48 (m, 1H, Ind-7-*H*); 7,25-7,14 (m, 2H, Ind-6-*H*, Ind-5-*H*); 3,74 (s, 3H, NCH₃); 2,95 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz, COCH₂CH₃); 2,74 (s, 3H, Ind-2-CH₃); 1,12 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, COCH₃)

CHN (C₁₃H₁₅NO):

ber.: C 77,58 H 7,51 N 6,96

gef.: C 77,70 H 7,33 N 6,80

IR: 3058 (CH_{aliph}), 2980 (CH_{aliph}), 2937 (CH_{aliph}), 2901 (CH_{aliph}), 1646 (CO)

1-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-on

Ausbeute:	3,14 g (2,81 mmol), 78% d. Th. weißer Feststoff
Smp.:	157 - 159 °C (157 – 158 °C [395])
C₁₃H₁₅NO	M = 201,26 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> (rel. Int. [%]): 202 [MH] ⁺ (100)

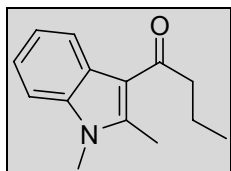
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 11,81 (br s, 1H, NH); 8,03-7,94 (m, 1H, Ind-4-*H*); 7,40-7,31 (m, 1H, Ind-7-*H*); 7,19-7,07 (m, 2H, Ind-6-*H*, Ind-5-*H*); 2,86 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, COCH₂CH₂); 2,67 (s, 3H, Ind-2-CH₃); 1,67 (sext, 2H, *J* = 7,3 Hz, CH₂CH₂CH₃); 0,97 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz, CH₂CH₃)

CHN (C₁₃H₁₅NO):

ber.:	C 77,04	H 7,61	N 6,72
gef.:	C 76,98	H 7,55	N 6,76

IR: 3287 br (NH), 2959 (CH_{aliph}), 2870 (CH_{aliph}), 1626 (CO)

1-(1,2-dimethyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-on (9)

Ausbeute:	1,83 g (8,5 mmol), 85% d. Th. weißer Feststoff
Smp.:	123 - 125 °C
C₁₄H₁₇NO	M = 215,29 g/mol
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> (rel. Int. [%]): 216 [MH] ⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,00-7,92 (m, 1H, Ind-4-*H*); 7,57-7,49 (m, 1H, Ind-7-*H*); 7,25-7,15 (m, 2H, Ind-6-*H*, Ind-5-*H*); 3,73 (s, 3H, NCH₃); 2,90 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, COCH₂CH₂); 2,72 (s, 3H, Ind-2-CH₃); 1,67 (sext, 2H, *J* = 7,3 Hz, CH₂CH₂CH₃); 0,96 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz, CH₂CH₃)

CHN (C₁₄H₁₇NO • 1/8 CH₃OH):

ber.:	C 77,36	H 8,04	N 6,39
gef.:	C 77,22	H 7,98	N 6,30

IR: 3048 (CH_{aliph}), 2961 (CH_{aliph}), 2933 (CH_{aliph}), 2873 (CH_{aliph}), 1640 (CO)

5.2.2 Darstellung der Nukleophile

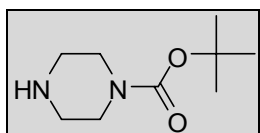
5.2.2.1 Darstellung von geschützten Piperazinen / Homopiperazinen

Darstellung von N-Boc-Piperazin 10 bzw. N-Boc-Homopiperazin 11

tert-Butyl Piperazin-1-carboxylat (10) [229]

8,61 g (100 mmol) Piperazin werden in 250 ml Dichlormethan bei 0 °C gelöst. Unter Eiskühlung wird eine Lösung von 10,91 g (50 mmol) Di-*tert*-Butyldicarbonat in 100 ml Dichlormethan über 20 Minuten zugetropft.

Die Lösung wird noch eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt und anschließend wird die Lösung filtriert. Das Filtrat wird zur Trockne eingeeengt und in 150 ml Wasser gelöst. Der sich bildende Niederschlag wird wieder abfiltriert und das Filtrat mit Diethylether (3x 75 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt.



Ausbeute: 11,9 g (64 mmol), 64% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 68 - 69 °C (70 °C [228])

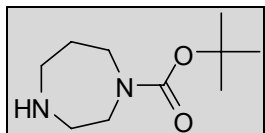
C₉H₁₈N₂O₂ M = 186,25 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 3,34 (t, 4H, *J* = 5,2 Hz, C2-*H*₂, C6-*H*₂); 2,76 (t, 4H, *J* = 5,1 Hz, C3-*H*₂, C5-*H*₂); 1,85 (br s, 1H, *NH*); 1,41 (s, 9H, C(CH₃)₃)

tert-Butyl 1,4-Diazepan-1-carboxylat (11) [229]

Darstellung analog *tert*-Butyl Piperazin-1-carboxylat (**10**) mit 10,02 g (100 mmol) Homopiperazin.



Ausbeute: 8,6 g (43 mmol), 43% d. Th.
gelbliches Öl

C₁₀H₂₀N₂O₂ M = 200,28 g/mol

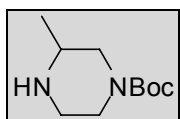
¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 3,32-3,12 (m, 4H, C2-*H*₂, C7-*H*₂); 2,75-2,57 (m, 4H, C3-*H*₂, C5-*H*₂); 2,14 (br s, 1H, *NH*); 1,66-1,43 (m, 2H, C6-*H*₂); 1,25 (s, 9H, C(CH₃)₃)

Einführung einer Boc-Schutzgruppe in mono- oder disubstituierte Piperazine***tert*-Butyl 3-Methylpiperazin-1-carboxylat [225]**

Zu einer Lösung von 5,0 g (50 mmol) 2-Methylpiperazin, 1,25 g Triethylamin (12,5 mmol) und 30 ml Chloroform unter Argon wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 2,0 g Boc-ON (8,3 mmol) in 15 ml Chloroform hinzuge tropft.

Nach 15 Stunden wird die Lösung 2x mit je 50 ml H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH = 10/1).



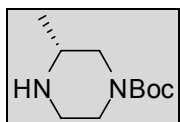
Ausbeute: 1,48 g (7,4 mmol),
89% d. Th. (bezogen auf Boc-ON)
farbloses Öl

C₁₀H₂₀N₂O₂ M = 200,28 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃): analog Lit. [396]

(*R*)-*tert*-Butyl 3-Methylpiperazin-1-carboxylat [225]

Darstellung analog *tert*-Butyl 3-Methylpiperazin-1-carboxylat mit 1,0 g (10 mmol) (*R*)-2-Methylpiperazin.



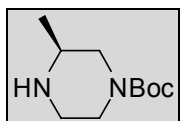
Ausbeute: 276 mg (1,4 mmol),
85% d. Th. (bezogen auf Boc-ON)
farbloses Öl

C₁₀H₂₀N₂O₂ M = 200,28 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃): analog Lit. [396]

(*S*)-*tert*-Butyl 3-Methylpiperazin-1-carboxylat [225]

Darstellung analog *tert*-Butyl 3-Methylpiperazin-1-carboxylat mit 1,0 g (10 mmol) (*S*)-2-Methylpiperazin.



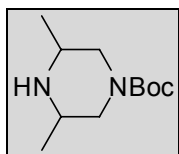
Ausbeute: 256 mg (1,28 mmol),
79% d. Th. (bezogen auf Boc-ON)
farbloses Öl

C₁₀H₂₀N₂O₂ M = 200,28 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃): analog Lit. [396]

tert-Butyl 3,5-dimethylpiperazin-1-carboxylat [231]

Zu einer Lösung von 5,7 g (50 mmol) 2,6-Dimethylpiperazin in 120 ml Dichlormethan wird über 15 Minuten bei 0 °C eine Lösung von 10,9 g (50 mmol) Di-*tert*-Butyldicarbonat in 30 ml Dichlormethan zugetropft. Die Lösung wird 1 Stunde bei 0 °C gerührt und weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wird die Lösung 2x mit je 50 ml gesättigter K₂CO₃-Lösung gewaschen und am Rotationsverdampfer eingeeengt.



Ausbeute: 9,3mg (43,5 mmol),
87% d. Th. (bezogen auf Boc-ON)
farbloses Öl

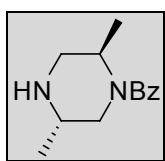
C₁₁H₂₂N₂O₂ M = 214,30 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃): analog Lit. [231, 397, 398]

Einführung einer Bz-Schutzgruppe in Piperazine***trans*-(2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)(phenyl)methanon [221]**

Zu einer Lösung von 4 g (35 mmol) 2,5-Dimethylpiperazin in 150 ml trockenem THF unter Argon wird bei Raumtemperatur 33 ml (77 mmol) *n*-BuLi (15% in Hexan) zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgt die Zugabe von 3,9 ml Benzoylchlorid (33,5 mmol). Nach weiteren 15 Minuten wird die Reaktion durch Zugabe von 50 ml Methanol gestoppt.

Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/ MeOH = 1/1).



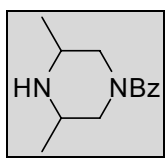
Ausbeute: 5,1 g (23 mmol), 67% d. Th.
leicht gelbes Öl

C₁₃H₁₈N₂O M = 218,29 g/mol

¹H-NMR (CD₃OD): analog Lit. [219]

(3,5-Dimethylpiperazin-1-yl)(phenyl)methanon

Darstellung analog (3-Methylpiperazin-1-yl)(phenyl)methanon mit 4 g (35 mmol) 2,6-Dimethylpiperazin.



Ausbeute: 5,5 g (25 mmol), 72% d. Th.
farbloses Öl

C₁₃H₁₈N₂O M = 218,29 g/mol

¹H-NMR (CD₃OD): analog Lit. [221]

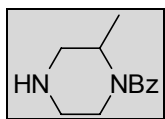
(2-Methylpiperazin-1-yl)(phenyl)methanon [221]

Zu einer Lösung von 3,5 g (35 mmol) 2-Methylpiperazin in 150 ml trockenen THF unter Argon wird bei Raumtemperatur 33 ml (77 mmol) *n*-BuLi (15% in Hexan) zugegeben.

Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wird 7 ml (40 mmol) TBDMSCl (*tert*-Butyldimethylsilylchlorid) zugegeben und weitere 60 min gerührt.

Anschließend werden 3,9 ml Benzoylchlorid (33,5 mmol) zugetropft und weitere 10 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 50 ml Methanol gestoppt.

Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH = 1/1).



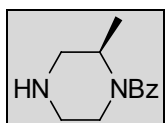
Ausbeute: 6,5 g (32 mmol), 91% d. Th.
farbloses Öl

$C_{12}H_{16}N_2O$ M = 204,27 g/mol

1H -NMR (CD_3OD): analog Lit. [221]

(R)-(2-Methylpiperazin-1-yl)(phenyl)methanon

Darstellung analog (2-Methylpiperazin-1-yl)(phenyl)methanon mit
1,0 g (10 mmol) (R)-2-Methylpiperazin.



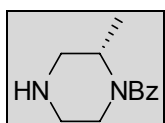
Ausbeute: 1,7 g (8,3 mmol), 83% d. Th.
farbloses Öl

$C_{12}H_{16}N_2O$ M = 204,27 g/mol

1H -NMR (CD_3OD): analog Lit. [221]

(S)-(2-Methylpiperazin-1-yl)(phenyl)methanon

Darstellung analog (2-Methylpiperazin-1-yl)(phenyl)methanon mit
1,0 g (10 mmol) (S)-2-Methylpiperazin.



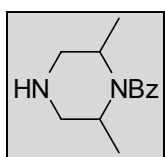
Ausbeute: 1,8 g (8,8 mmol), 88% d. Th.
farbloses Öl

$C_{12}H_{16}N_2O$ M = 204,27 g/mol

1H -NMR (CD_3OD): analog Lit. [221]

(2,6-Dimethylpiperazin-1-yl)(phenyl)methanon

Darstellung analog (2-Methylpiperazin-1-yl)(phenyl)methanon mit
4 g (35 mmol) 2,6-Dimethylpiperazin.



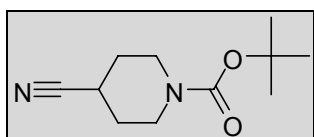
Ausbeute: 7,2 g (33 mmol), 93% d. Th.
leicht gelbes Öl

$C_{13}H_{18}N_2O$ M = 218,29 g/mol

1H -NMR (CD_3OD): analog Lit. [221]

5.2.2.2 Darstellung von Piperidin-4-carbonitril (12) [233]***tert*-Butyl 4-Cyanopiperidin-1-carboxylat (Boc-12)**

Zu einer Lösung von 5,0 g (39,0 mmol) Isonipecotamid in einer Mischung von 24 ml Pyridin und 30 ml Dichlormethan wird eine Lösung von 9,0 g (41,2 mmol) Di-*tert*-Butyldicarbonat in 30 ml Dichlormethan hinzugegeben. Nach 40 minütigen Rühren bei Raumtemperatur werden 15 ml Trifluoressigsäureanhydrid zu der Mischung gegeben und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel einrotiert. Die verbleibende Lösung wird mit 100 ml Diethylether und 100 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wird mit 50 ml 10%iger Zitronensäure und 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Nun wird der Niederschlag über P₄O₁₀ getrocknet.



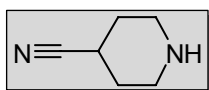
Ausbeute: 6,40 g (30,44 mmol), 78% d. Th.
farblose Prismen

Smp.: 46 °C (45 – 46 °C [233])

C₁₁H₁₈N₂O₂ M = 210,27 g/mol

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 3,59-3,47 (m, 2H, C2a-*H*, C6a-*H*); 3,21-3,08 (m, 2H, C2b-*H*, C6b-*H*)
3,07-2,98 (m, 1H, C4-*H*); 1,88-1,76 (m, 2H, C3a-*H*, C5a-*H*); 1,67-1,53 (m, 2H, C3b-*H*, C5b-*H*); 1,39 (s, 9H, C(CH₃)₃);

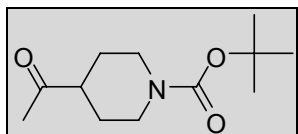
Piperidin-4-carbonitril (12)

2,10 g (10 mmol) *tert*-Butyl 4-Cyanopiperidin-1-carboxylat werden in 30 ml Trifluoressigsäure unter Eiskühlung 30 Minuten gerührt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gebracht und weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneuter Kühlung auf 0 °C wird die Lösung mit 2N NaOH alkalisch gemacht. Die Lösung wird dreimal mit je 50 ml einer Lösung von Dichlormethan/MeOH (5/1) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird ohne weitere Aufarbeitung für die Kopplung verwendet.

5.2.2.3 Darstellung von 1-(Piperidin-4-yl)ethanon (13) [233]

tert-Butyl 4-Acetylpiperidin-1-carboxylat (Boc-13)

Zu einer Lösung von 2,0 g (82,3 mmol) Mg in 30 ml Diethylether wird unter Argon tropfenweise 5,12 ml (82,3 mmol) Iodmethan hinzugegeben. Eine Lösung von 4,0 g (19 mmol) *tert*-Butyl-4-cyanopiperidin in 50 ml THF wird zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von wässriger NH₄Cl-Lösung wird die Lösung mit wässriger HCl neutralisiert und mit Diethylether (3x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit 50 ml 10%iger Zitronensäure und 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Diethylether=10/1).

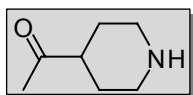


Ausbeute: 1,46 g (6,42 mmol), 34% d. Th.
 farbloses Öl
C₁₂H₂₁NO₃ M = 227,30 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 4,08-3,85 (m, 2H, C2a-*H*, C6a-*H*), 2,77-2,55 (m, 2H, C2b-*H*, C6b-*H*);
 2,41-2,28 (m, 1H, C4-*H*); 2,04 (s, 3H, CO-CH₃), 1,78-1,63 (m, 2H, C3a-*H*, C5a-*H*);
 1,46-1,26 (m, 2H, C3b-*H*, C5b-*H*); 1,32 (s, 9H, C(CH₃)₃)

1-(Piperidin-4-yl)ethanon (13)



Die Freisetzung erfolgt analog Piperidin-4-carbonitril (**12**) mit
 1,46 g (6,42 mmol) *tert*-Butyl 4-Acetylpiperidin-1-carboxylat

Der Rückstand wird ohne weitere Aufarbeitung für die Kopplung verwendet.

5.2.2.4 Darstellung von 4-(Methylthio)piperidin (15) [233]

***tert*-Butyl 4-(Methylsulfonyloxy)piperidin-1-carboxylat (14)**

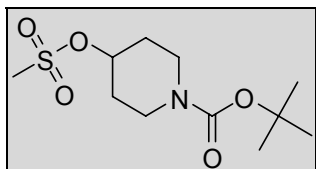
Zu einer Lösung von 1,01 g (10 mmol) 4-Hydroxypiperidin in einer Mischung von 10 ml Dichlormethan und 10 ml 1,4-Dioxan wird 2,18 g (10 mmol) Di-*tert*-Butyldicarbonat hinzugegeben. Die Lösung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Nachdem das Lösungsmittel einrotiert wurde, wird das Konzentrat mit 50 ml EtOAc und 50 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung versetzt. Die organische Phase wird mit 25 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Es resultiert ein gelbes Öl.

Zu einer Lösung des Öls in 10 ml CH₂Cl₂ wird bei 0 °C 1,45 ml (10,4 mmol) Et₃N und 0,78 ml (10 mmol) Mesylchlorid zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird die Lösung aus 50 ml Dichlormethan und 50 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird mit 25 ml NaHCO₃, mit 25 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Niederschlag aus Hexan / Diethylether umkristallisiert.



Ausbeute: 2,54 g (9,09 mmol), 91% d. Th.
farblose Platten

Smp.: 68 °C (67 – 68 °C [233])

C₁₁H₂₁NO₅S M = 279,35 g/mol

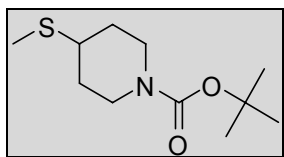
¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 4,87 (tt, 1H, *J* = 3,8 / 7,7 Hz, C4-*H*); 3,76-3,63 (m, 2H, Pip-*H*); 3,35-3,23 (m, 2H, Pip-*H*); 3,03 (s, 3H, O-SO₂-CH₃); 2,02-1,89 (m, 2H, Pip-*H*); 1,87-1,73 (m, 2H, Pip-*H*); 1,45 (s, 9H, C(CH₃)₃)

***tert*-Butyl 4-(methylthio)piperidin-1-carboxylat (Boc-15)**

Zu einer Lösung von 2,23 g (8 mmol) *tert*-Butyl 4-(Methylsulfonyloxy)piperidin-1-carboxylat in 50 ml DMF werden bei Raumtemperatur 701 mg (10 mmol) Natriummethanthiolat zugegeben und 2 Stunden bei 80 °C gerührt.

Nach Zugabe von 50 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung wird die Lösung dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (Dichlormethan) gereinigt.



Ausbeute: 1,03 g (4,45 mmol), 56% d. Th.

farbloses Öl

C₁₁H₂₁NO₂S M = 231,35 g/mol

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 4,03-3,81 (m, 2H, C2a-*H*, C6a-*H*); 2,91-2,71 (m, 2H, C2b-*H*, C6b-*H*);
2,68-2,51 (m, 1H, C4-*H*); 2,02 (s, 3H, S-CH₃); 1,90-1,75 (m, 2H, C3a-*H*, C5a-*H*);
1,48-1,39 (m, 2H, C3b-*H*, C5b-*H*); 1,37 (s, 9H, C(CH₃)₃)

4-(Methylthio)piperidin (15)



Die Freisetzung erfolgt analog Piperidin-4-carbonitril (**12**)

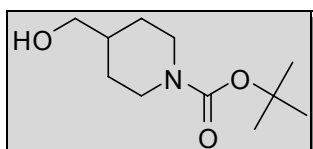
1,03 g (4,45 mmol) *tert*-Butyl 4-(methylthio)piperidin-1-carboxylat

Der Rückstand wird ohne weitere Aufarbeitung für die Kopplung verwendet.

5.2.2.5 Syntheseversuch von Piperidin-4-carbaldehyd

tert-Butyl 4-(Hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat

Zu einer Lösung von 1,15 g (10 mmol) Piperidin-4-ylmethanol in einer Mischung von 10 ml EtOAc und 5 ml THF wird 2,18 g (10 mmol) Boc_2O bei Raumtemperatur hinzugegeben. Die Lösung wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird in 50 ml EtOAc und 50 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung aufgenommen. Die organische Phase wird mit 25 ml gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der erhaltene Feststoff wird aus Hexan/ Et_2O umkristallisiert.



Ausbeute: 2,0 g (9,3 mmol), 93% d. Th.
farblose Kristalle

Smp.: 72 - 75 °C (74 - 75 °C [233])

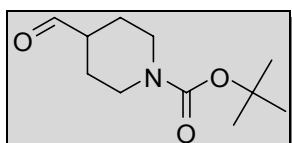
$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ M = 215,29 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO):

δ (ppm) = 4,45 (t, 1H, J = 5,3 Hz, CH_2OH); 4,03-3,82 (m, 2H, 2 Pip- H); 3,24 (t, 2H, J = 5,8 Hz, CH_2OH), 2,81-2,55 (m, 2H, 2 Pip- H); 1,71-1,41 (m, 3H, 3 Pip- H); 1,35 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,09-0,87 (m, 2H, 2 Pip- H)

tert-Butyl 4-Formylpiperidin-1-carboxylat

Zu einer Lösung von 430 mg (2 mmol) *tert*-Butyl 4-(Hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat in 6 ml Dichlormethan werden 850 mg (2 mmol) Dess-Martin Reagenz (1,1,1-Tris(acetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on) (entspricht 5,70 g einer 15%-igen Lösung von Dess-Martin Reagenz in Dichlormethan) zugegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit 50 ml EtOAc und 50 ml 0,1 M NaOH versetzt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Vom Rückstand wurde ein $^1\text{H-NMR}$ gemacht. Da der Aldehyd-Peak nur etwa 10% darstellte, wurde die Substanz nicht weiter gereinigt.



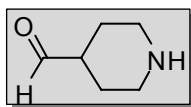
Rohausbeute: < 50 mg
farbloses Öl

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ M = 213,27 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO):

identisch mit *tert*-Butyl 4-(Hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat

zusätzlicher Peak bei δ = 9,6 ppm (CHO), etwa 10% gegenüber δ = 4,45 ppm (OH)

Piperidin-4-carbaldehyd

Die Freisetzung würde analog Piperidin-4-carbonitril (**12**) erfolgen. Jedoch wurde zwecks Mangels an Edukt die Synthese auf der vorausgegangenen Stufe abgebrochen.

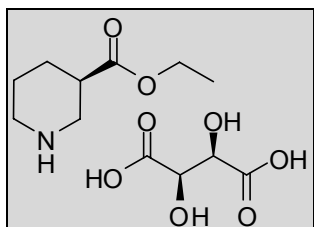
5.2.2.6 Darstellung von enantiomerenreinem (*R*)/(*S*)-Piperidin-3-ylmethanol (*R*-16/*S*-16)

(*R*)-Piperidin-3-ylmethanol (*R*-16)

(*R*)-(-)-Ethylpiperidin-3-carboxylat / L-(+)-Weinsäure [259]

7,8 ml (50 mmol) (\pm)-Ethylpiperidin-3-carboxylat und 7,6 g (50 mmol) L-(+)-Weinsäure werden in 50 ml Ethanol unter leichten Erwärmen gelöst. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht in den Gefrierschrank gestellt.

Der sich bildende Niederschlag wird abfiltriert und mit eiskalten Ethanol (2x 10 ml) gewaschen. Nun wird der Niederschlag in 100 ml Ethanol gelöst, abgekühlt und über Nacht in den Gefrierschrank gestellt. Dieser Vorgang wird drei- bis fünfmal wiederholt bis sich ein konstanter Schmelzpunkt einstellt.



Ausbeute: 7,2 g (23 mmol), 93% d. Th.
weiße Kristalle

Smp.: 157 - 158 °C (155 - 156 °C [259])

C₈H₁₅NO₂ M = 157,21 g/mol

***C₄H₆O₆** + 150,09 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$: +50,7° (c = 2,0, 0,2% (NH₄)₆Mo₇O₂₄)

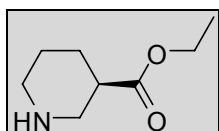
(**$[\alpha]_D^{20}$** = +51,0° [259])

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 9,28–6,74 (br s, 5H; 4 OH, 1 NH); 4,20–4,00 (m, 2H, OCH₂CH₃); 3,33 (dd, 1H, *J* = 3,4 / 12,4 Hz, C2a-*H*); 3,14 (dd, 1H, *J* = 3,5 / 12,5 Hz, C2b-*H*); 2,90 (dd, 1H, *J* = 10,9 / 12,1 Hz, C6a-*H*); 2,81–2,69 (m, 2H, C6b-*H*, C3-*H*); 2,01–1,91 (m, 1H, C4a-*H*); 1,81–1,46 (m, 3H, C4b-*H*, C5-*H*₂); 1,19 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃)

(R)-(-)-Ethylpiperidin-3-carboxylat [259]

Nach der Umkristallisation wird der Niederschlag in 50 ml Wasser gelöst und auf 0 ° C gekühlt. Unter Eiskühlung wird nun eine 5N NaOH-Lösung zugegeben bis ein pH von 11-12 erreicht ist. Die Lösung wird mit Chloroform (3x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.



Ausbeute: 3,3 g (21 mmol), 91% d. Th.
farbloses Öl

C₈H₁₅NO₂ M = 157,21 g/mol

[α]_D²⁰: +1,34° (c = 5,0 H₂O)

(**[α]_D²⁰** = +1,38 [399])

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 3,73 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 2,76 (dd, 1H, *J* = 3,6 / 12,3 Hz, C2a-*H*); 2,53 (td, 1H, *J* = 3,9 / 12,3 Hz, C6a-*H*); 2,40 (dd, 1H, *J* = 9,3 / 12,3, C2b-*H*); 2,24 (m, 1H, C6b-*H*); 2,08–1,99 (m, 1H, C3-*H*); 1,33–1,20 (m, 3H, C4-*H*₂, C5a-*H*); 1,14–0,99 (m, 1H, C5b-*H*); 0,86 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃)

(R)-Piperidin-3-ylmethanol (R-16)

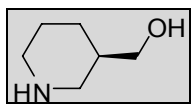
950 mg (25 mmol) LiAlH₄ werden in 50 ml THF 10 Minuten bei 0 ° C gerührt.

Anschließend werden 3,14 g (20 mmol) (R)-(-)-Ethylpiperidin-3-carboxylat zugetropft. Der Ansatz wird zum Sieden erhitzt und unter Rückfluss über Nacht gekocht.

Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird gesättigte K₂CO₃-Lösung langsam zugegeben, um die Reaktion zu stoppen.

Der Niederschlag wird filtriert und 1 Stunde in 50 ml THF gekocht und erneut filtriert.

Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.



Ausbeute: 2,1 g (18 mmol), 90% d. Th.
gelbes Öl

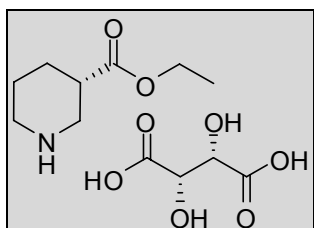
C₆H₁₃NO M = 115,17 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 3,34-3,13 (m, 2H, CH₂OH); 3,01 (d, 1H, *J* = 11,9 Hz, C2a-*H*); 2,84 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz, C2b-*H*); 2,38 (dt, 1H, *J* = 2,9 / 11,8 Hz, C6a-*H*); 2,21-2,07 (m, 1H, C6b-*H*); 1,68-1,43 (m, 3H, 3 Pip-*H*); 1,41-1,23 (m, 1H, 1 Pip-*H*); 1,01-0,83 (m, 1H, 1 Pip-*H*)

(S)-Piperidin-3-ylmethanol (S-16)**(S)-(-)-Ethylpiperidin-3-carboxylat / D-(-)-Weinsäure [259]**

Darstellung analog (*R*)-(-)-Ethylpiperidin-3-carboxylat / L-(+)-Weinsäure mit 7,6 g (50 mmol) D-(-)-Weinsäure.



Ausbeute: 6,9 g (22 mmol), 88% d. Th.

weiße Kristalle

Smp.: 158 - 160 °C (155 - 156 °C [259])

C₈H₁₅NO₂ M = 157,21 g/mol

***C₄H₆O₆** + 150,09 g/mol

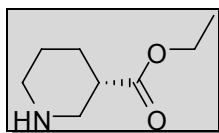
$[\alpha]_D^{20}$: -50,1° (c = 2,0, 0,2% (NH₄)₆Mo₇O₂₄)

(**$[\alpha]_D^{20}$** = -46,3° [399])

¹H-NMR (DMSO): identisch mit (*R*)-(-)-Ethylpiperidin-3-carboxylat / L-(+)-Weinsäure

(S)-(-)-Ethylpiperidin-3-carboxylat [259]

Darstellung analog (*R*)-(-)-Ethylpiperidin-3-carboxylat.



Ausbeute: 3,1 g (20 mmol), 91% d. Th.

farbloses Öl

C₈H₁₅NO₂ M = 157,21 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$: -1,33° (c = 5,0 H₂O)

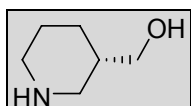
(**$[\alpha]_D^{20}$** = -1,26 [399])

¹H-NMR (CDCl₃): identisch mit (*R*)-(-)-Ethylpiperidin-3-carboxylat

(S)-Piperidin-3-ylmethanol (S-16)

Darstellung analog (*R*)-Piperidin-3-ylmethanol (**R-16**) mit

3,14 g (20 mmol) (S)-(-)-Ethylpiperidin-3-carboxylat.



Ausbeute: 2,0 g (17 mmol), 85% d. Th.

gelbes Öl

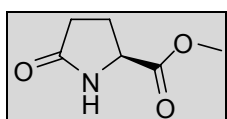
C₆H₁₃NO M = 115,17 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃): identisch mit **R-16**

5.2.2.7 Darstellung chiraler 2-Alkylpyrrolidine

(S)-Methyl 5-oxopyrrolidin-2-carboxylat [274, 400]

Eine Lösung von 25,8 g (200 mmol) Pyroglutaminsäure in 200 ml MeOH wird in einem Trockeneis/Methanol-Bad auf ca. -30 °C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 17,5 ml (240 mmol) Thionylchlorid (SOCl₂) über 20 Minuten zugetropft. Dabei wird beachtet, dass die Lösung sich nicht auf mehr als -20 °C erwärmt. Nun lässt man die Lösung auf Raumtemperatur kommen und rührt sie weitere 2 Stunden. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und das erhaltene Öl wird auf ein Pad aus Silicagel aufgetragen und mit 200 ml einer Mischung aus Ethylacetat/Methanol (4/1) eluiert.



Ausbeute: 24,33 g (170 mmol), 85% d. Th.
farbloses Öl

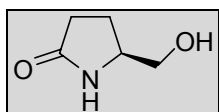
C₆H₉NO₃ M = 143,14 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 6,88 (br s, 1H, NH); 4,30–4,25 (m, 1H, C2-H); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 2,54–2,17 (m, 4H, C3-H₂, C4-H₂)

(S)-5-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-2-on

Zu einer Lösung von 21,5 g (150 mmol) (S)-Methyl 5-oxopyrrolidin-2-carboxylat in 250 ml EtOH unter Eiskühlung werden 6,1 g (160 mmol) NaBH₄ gegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird wieder mit Eis gekühlt und mit HCl_{conc.} angesäuert. Nun wird alles am Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand in 150 ml CHCl₃ suspendiert, über Cellite abfiltriert und mit 50 ml CHCl₃ nachgewaschen. Das Filtrat wird wieder am Rotationsverdampfer eingeeengt und säulenchromatographisch (CHCl₃/Methanol = 20/1) gereinigt.



Ausbeute: 12,20 g (106 mmol), 71% d. Th.
farblose Kristalle

Smp.: 85 °C (86 - 87 °C [274])

C₅H₉NO₂ M = 115,13 g/mol

[α]_D²⁰: +29,5° (c = 5 EtOH) ([α]_D²⁰ = +29° [401])

¹H-NMR (CDCl₃):

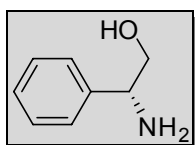
δ (ppm) = 7,04 (br s, 1H, NH); 4,80 (s, 1H, OH); 4,21–4,11 (m, 3H, C5-H, CH₂OH); 2,47–2,07 (m, 4H, C3-H₂, C4-H₂)

Die Synthese wurde an dieser Stelle abgebrochen, da 2-Methylpyrrolidin schon anderweitig dargestellt wurde.

Darstellung von (R)-/(S)-Phenylglycinol**(R)-(-)-2-Amino-2-phenylethanol (*R*-17) [281]**

7,6 g (200 mmol) LiAlH₄ werden in 400 ml THF bei 0 °C suspendiert. Zu dieser Suspension werden 15,16 g (100 mmol) (*R*)-(-)-Phenylglycin portionsweise gegeben und unter Rückfluss über Nacht gekocht.

Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird zur Beendigung der Reaktion gesättigte K₂CO₃-Lösung vorsichtig zugetropft. Der Ansatz wird filtriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und in Ethylacetat / Hexan umkristallisiert.



Ausbeute:	12,35 g (90 mmol), 90% d. Th. leicht gelber Feststoff
Smp.:	78 - 79 °C
C₈H₁₁NO	M = 137,18 g/mol
[α]_D²⁰:	-30,4° (c = 1, 1N HCl) ([α] _D ²⁰ = -31,7° [402])

¹H-NMR (CDCl₃):

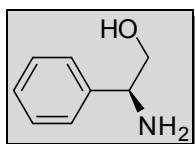
δ (ppm) = 7,42–7,26 (m, 5H, Ar-*H*); 4,05 (dd, 1H, *J* = 4,4 / 8,4 Hz, C2-*H*); 3,75 (dd, 2H, *J* = 4,4 / 10,8 Hz, C1a-*H*); 3,56 (dd, 2H, *J* = 8,4 / 10,8 Hz, C1b-*H*); 2,19 (br s, 3H, NH₂, OH)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 7,40–7,15 (m, 5H, Ar-*H*); 4,77 (br s, 1H, OH); 3,86 (dd, 1H, *J* = 4,6 / 8,1 Hz, C2-*H*); 3,44 (dd, 2H, *J* = 4,6 / 10,3 Hz, C1a-*H*); 3,27 (dd, 2H, *J* = 8,1 / 10,3 Hz, C1b-*H*); 1,85 (br s, 2H, NH₂)

(S)-(+)-2-Amino-2-phenylethanol (*S*-17)

Herstellung analog (*R*)-(-)-2-Amino-2-phenylethanol (*R*-17) mit 15,16 g (100 mmol) (*S*)-(+)-Phenylglycin.

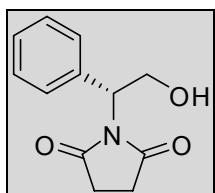


Ausbeute:	12,07 g (88 mmol), 88% d. Th. blass gelber Feststoff
Smp.:	77 - 78 °C (75 – 78 °C [280])
C₈H₁₁NO	M = 137,18 g/mol
[α]_D²⁰:	+32,1° (c = 1, 1N HCl) ([α] _D ²⁰ = +31,5 [280]; [α] _D ²⁰ = +32,2° [403])

¹H-NMR (DMSO, CDCl₃): identisch mit *R*-17

(R)-1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)pyrrolidin-2,5-dion [285]

1,0 g (10 mmol) Bernsteinsäureanhydrid und 1,37 g (10 mmol) (*R*)-Phenylglycinol (**R-17**) werden in 100 ml Toluol unter Argon gelöst und bis zum Rückfluss erhitzt. Nach 1 Stunde wurden 3 ml Et₃N hinzugegeben und weitere 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das gewonnene Öl säulenchromatographisch (Ethylacetat/Hexan = 4/1) gereinigt.



Ausbeute: 1,43 g (6,5 mmol), 65% d. Th.

farbloses Öl

C₁₂H₁₂NO₃ M = 219,24 g/mol

[α]_D²⁰: -16,8° (c = 2 EtOH)

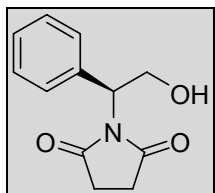
(für *S*-Enantiomer: **[α]_D²⁰ = +16,5°** [285])

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 7,41–7,28 (m, 5H, Ar-*H*); 5,31 (dd, 1H, *J* = 4,8 / 11,5 Hz, CHCH₂OH); 4,57 (dd, 1H, *J* = 9,4 / 11,5 Hz, CHCH₂OH); 3,96 (dd, 1H, *J* = 4,9 / 11,4 Hz, CHCH₂OH); 2,71 (br s, 1H, OH); 2,67–2,12 (m, 4H, C3-*H*₂, C4-*H*₂)

(S)-1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)pyrrolidin-2,5-dion [285]

Herstellung analog (*R*)-1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)pyrrolidin-2,5-dion mit 1,37 g (10 mmol) (*S*)-Phenylglycinol (**S-17**).



Ausbeute: 1,56 g (7,1 mmol), 71% d. Th.

farbloses Öl

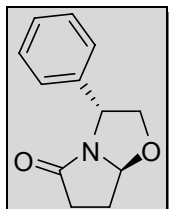
C₁₂H₁₂NO₃ M = 219,24 g/mol

[α]_D²⁰: +16,9° (c = 2 EtOH) (**[α]_D²⁰ = +16,5°** [285])

¹H-NMR (CDCl₃): identisch mit (*R*)-1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)pyrrolidin-2,5-dion

(3*R*,7*aS*)-3-Phenyltetrahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol-5(6*H*)-on (*R*-18)

1,30 g (10 mmol) 2,5-Dimethoxy-2,5-dihydrofuran und 1,37 g (10 mmol) (*R*)-Phenylglycinol (**R-17**) werden in 50 ml Eisessig 30 Minuten unter Rückfluss gekocht [286]. Die Essigsäure wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Niederschlag säulenchromatographisch (EtOH) gereinigt.



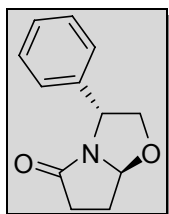
Ausbeute:	1,26 g (6,2 mmol), 62% d. Th. weißer Feststoff
Smp.:	68 °C (64 – 67 °C [285])
C₁₂H₁₃NO₂	M = 203,24 g/mol
$[\alpha]_D^{20}$:	-176° (c = 1,3 EtOH) ($[\alpha]_D^{20}$ = -179° [287])

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 7,39–7,25 (m, 5H, Ar-*H*); 5,30 (dd, 1H, *J* = 2,6 / 6,1 Hz, C3-*H*); 5,12 (t, 1H, 7,4 Hz, C7a-*H*); 4,58 (dd, 1H, *J* = 7,9 / 8,5 Hz, C2a-*H*); 3,84 (dd, 1H, *J* = 7,2 / 8,7 Hz, C2b-*H*); 2,76–2,08 (m, 4H, C6-*H*₂, C7-*H*₂)

(3*S*,7*aR*)-3-Phenyltetrahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol-5(6*H*)-on (*S*-18)

Herstellung analog (3*R*,7*aS*)-3-Phenyltetrahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol-5(6*H*)-on (**R-18**) mit 1,37 g (10 mmol) (*S*)-Phenylglycinol (**S-17**).

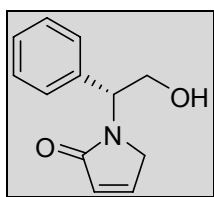


Ausbeute:	1,36 g (6,7 mmol), 67% d. Th. weißer Feststoff
Smp.:	67 °C (64 – 67 °C [285])
C₁₂H₁₃NO₂	M = 203,24 g/mol
$[\alpha]_D^{20}$:	+175° (c = 1,3 EtOH) ($[\alpha]_D^{20}$ = +154,1° [285]; für <i>R</i> -Enantiomer $[\alpha]_D^{20}$ = -179° [287])

¹H-NMR (CDCl₃): identisch mit **R-18**

(R)-1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-1H-pyrrol-2(5H)-on (R-19) [312]

Zu einer Lösung von 6,51 g (50 mmol) 2,5-Dimethoxy-2,5-dihydrofuran und 6,86 g (50 mmol) (*R*)-Phenylglycinol (**R-17**) in 200 ml Wasser werden 6 ml HCl_{conc.} gegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Neutralisation mit NaHCO₃ wird die Lösung mit Dichlormethan extrahiert (3x 200 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen (2x 75 ml), über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH = 96/4) gereinigt.



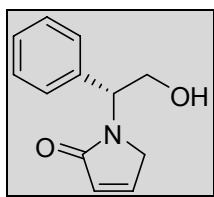
Ausbeute:	7,22 g (36 mmol), 71% d. Th. roter Feststoff
Smp.:	101 °C (103 °C [312])
C₁₂H₁₃NO₂	M = 203,24 g/mol
[α]_D²⁰:	-20,7° (c = 1,0 CH ₂ Cl ₂) ([α] _D ²⁰ = -21° [312])

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 7,36–7,23 (m, 5H, Ar-*H*); 7,10 (d, 1H, *J* = 5,9 Hz, C3-*H*); 6,16 (m, 1H, C4-*H*); 5,33 (dd, 1H, *J* = 4,9 / 11,4 Hz, CHCH₂OH); 4,63 (dd, 1H, *J* = 9,2 / 11,3 Hz, CHCH₂OH); 4,12 (d, 1H, *J* = 17,5 Hz, C5a-*H*); 3,96 (dd, 1H, *J* = 4,8 / 11,5 Hz, CHCH₂OH); 3,81 (d, 1H, *J* = 17,7 Hz, C5b-*H*)

(S)-1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-1H-pyrrol-2(5H)-on (S-19)

Herstellung analog (*R*)-1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-1H-pyrrol-2(5H)-on (**R-19**) mit 6,86 g (50 mmol) (*S*)-Phenylglycinol (**S-17**).



Ausbeute:	7,00 g (34 mmol), 69% d. Th. roter Feststoff
Smp.:	102 °C (103 °C [312])
C₁₂H₁₃NO₂	M = 203,24 g/mol
[α]_D²⁰:	+20,8° (c = 1,0 CH ₂ Cl ₂) (für <i>R</i> -Enantiomer: [α] _D ²⁰ = -21° [312])

¹H-NMR (CDCl₃): identisch mit **R-19**

Alternative Darstellung von *R*-18 und *S*-18

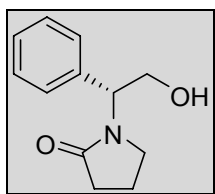
1,0 g (5 mmol) (*R*)-1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-on (***R*-19**) werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 1,5 g Amberlyst-15 versetzt. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Suspension filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhält ohne weitere Reinigung (3*R*,7*aS*)-3-Phenyltetrahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol-5(6*H*)-on (***R*-18**).

Bei Verwendung von (*S*)-1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-on (***S*-19**) erhält man natürlich (3*S*,7*aR*)-3-Phenyltetrahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol-5(6*H*)-on (***S*-18**).

5.2.2.8 Darstellung chiraler 3-Alkylpyrrolidine

(*R*)-1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)pyrrolidin-2-on (*R*-20)

4,1 g (20 mmol) (*R*)-1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-on (*R*-19) werden in 25 ml trockenem MeOH gelöst und mit 0,1 g 10%-ige Pd/C versetzt. Die Mischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur unter Wasserstoff-Atmosphäre (1 bar) gerührt. Die Lösung wird filtriert, im Vakuum konzentriert und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH = 96/4) gereinigt.



Ausbeute: 3,2 g (15,6 mmol), 78% d. Th.
farbloses Öl

C₁₂H₁₅NO₂ M = 205,25 g/mol

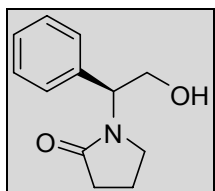
[α]_D²⁰: -53° (c = 3,0 CH₂Cl₂) ([α]_D²⁰ = -54° [312])

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 7,31–7,20 (m, 5H, Ar-*H*); 5,23 (dd, 1H, *J* = 5,8 / 7,8 Hz, CHCH₂OH); 4,33 (br s, 1H, CHCH₂OH); 4,13–3,98 (m, 2H); 3,30–3,14 (m, 2H); 2,46 (m, 2H, C3-*H*₂); 2,02 (m, 2H, C4-*H*₂)

(*S*)-1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)pyrrolidin-2-on (*S*-20)

Herstellung analog (*R*)-1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)pyrrolidin-2-on (*R*-20) mit 4,1 g (20 mmol) (*S*)-1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-on (*S*-19).



Ausbeute: 3,0 g (14,6 mmol), 73% d. Th.
farbloses Öl

C₁₂H₁₅NO₂ M = 205,25 g/mol

[α]_D²⁰: +55° (c = 3,0 CH₂Cl₂)
(für *R*-Enantiomer: [α]_D²⁰ = -54° [312])

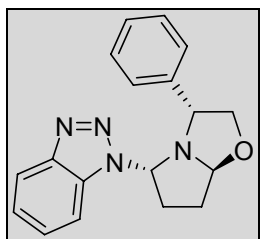
¹H-NMR (CDCl₃): identisch mit *R*-20

5.2.2.9 Darstellung disubstituierter Alkylpyrrolidine

(3*R*,5*S*,7*aS*)-5-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol (*R*-21) [289]

In 100 ml Dichlormethan werden 40 ml 0,1N HCl und 1,29 ml (1,32 g; 10 mmol) 2,5-Dimethoxytetrathydrofuran 1 Stunde unter Rückfluss gekocht und dann auf Raumtemperatur gekühlt. Nun wird eine Lösung aus 1,19 g (10 mmol) Benzotriazol und (*R*)-Phenylglycinol (*R*-17) in 100 ml Dichlormethan hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Nun wird die Lösung mit 2N NaOH (3x 30 ml) und Wasser (2x 30 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird aus Ethylacetat kristallisiert.



Ausbeute: 2,5 g (8,2 mmol), 82% d. Th.
farbloses Kristalle

Smp.: 141 °C (139 - 140 °C [289])

C₁₈H₁₈N₄O M = 306,36 g/mol

[α]_D²⁰: -88° (c = 0,5 CH₂Cl₂)
(für *S*-Enantiomer: **[α]_D²⁰** = +89° [289])

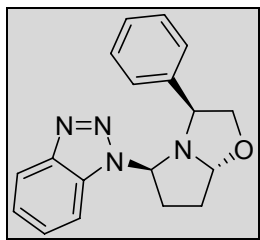
¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 7,99–7,85 (m, 2H, Ar-*H*); 7,58–7,48 (m, 2H, Ar-*H*); 7,38–7,24 (m, 5H, Ar-*H*); 5,78–5,67 (m, 1H); 5,44–5,39 (m, 1H); 4,65–4,50 (m, 2H); 3,80–3,72 (m, 1H); 2,72–2,43 (m, 3H); 2,32–2,26 (m, 1H)

(3*S*,5*R*,7*aR*)-5-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol (*S*-21)

Herstellung analog (3*R*,5*S*,7*aS*)-5-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol (*R*-21) mit

1,37 g (10 mmol) (*S*)-Phenylglycinol (*S*-17).



Ausbeute: 2,4 g (7,8 mmol), 78% d. Th.
farbloses Kristalle

Smp.: 139 °C (139 - 140 °C [289])

C₁₈H₁₈N₄O M = 306,36 g/mol

[α]_D²⁰: +87° (c = 0,5 CH₂Cl₂) (**[α]_D²⁰** = +89° [289])

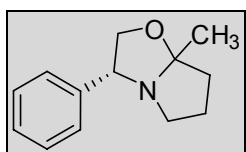
¹H-NMR (CDCl₃): identisch mit *R*-21

5.2.2.10 Darstellung von enantiomerenreinem (*R*)-/(*S*)-2-Methylpyrrolidin

Darstellung von (*3R*)-7a-Methyl-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol (*R*-22)

Eine Mischung aus 4,6 ml (4,82 g, 40 mmol) 5-Chlorpentan-2-on, 6,0 g (44 mmol) (*R*)-Phenylglycinol (**R-17**) und 5,6 ml (4,05 g, 40 mmol) Et₃N in 4 ml Chloroform werden 96 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 ml Diethylether wird der Niederschlag abgesaugt und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (EtOAc/Hexan = 1/1) gereinigt.

Auf dieser Stufe ließ sich das Diastereomergemisch **R-22a** / **R-22b** nicht trennen.



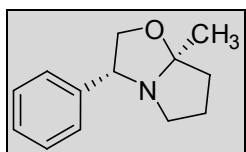
Ausbeute: 7,48 g (37 mmol), 92% d. Th.

farbloses Öl

C₁₃H₁₇NO M = 203,28 g/mol

Die Ausbeuten der Diastereomere wurden auf Basis der Integration des ¹H-NMR der Mischung berechnet.

(*3R,7aS*)-7a-Methyl-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol (*R*-22a)

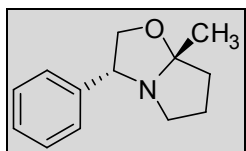


Ausbeute: 88,5% der Gesamtausbeute

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 7,43–7,21 (m, 5H, Ar-*H*); 4,28 (dd, 1H, *J* = 6,8 / 8,6 Hz, C2a-*H*); 3,97 (dd, 1H, *J* = 6,9 / 8,8 Hz, C2b-*H*); 3,72 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz, C3-*H*); 3,12–3,03 (m, 1H, C5a-*H*); 2,81–2,73 (m, 1H, C5b-*H*); 2,10–1,90 (m, 2H, C7-*H*₂); 1,85–1,71 (m, 2H, C6-*H*₂); 1,45 (s, 3H, C7a-CH₃)

(*3R,7aR*)-7a-Methyl-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol (*R*-22b)



Ausbeute: 11,5% der Gesamtausbeute

zusätzlich erkennbare Peaks zu **R-22a**,

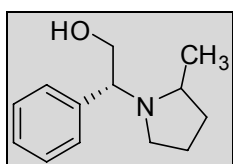
%-Angabe entspricht % des entsprechenden Peaks von **R-22a**

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 4,71 (dd, 12%, *J* = 6,2 / 8,3 Hz, C2a-*H*); 4,15 (dd, 13%, *J* = 6,0 / 8,3 Hz, C2b-*H*); 4,02 (t teilweise verdeckt, 12%, *J* = 7,9 Hz, C3-*H*); 3,63 – 3,48 (m); 2,71–2,61 (m); 2,57–2,47 (m); 1,53 (s, 10%, C7a-CH₃)

Darstellung von (2*R*)-2-(2-Methylpyrrolidin-1-yl)-2-phenylethanol (*R*-23)

Zu einer Lösung aus 4,1 g (20 mmol) der Diastereomerenmischung (3*R*)-7a-Methyl-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol (*R*-22), in 200 ml trockenen THF gelöst, wird bei 0 °C langsam 30 ml einer 1N Super-Hydrid®-Lösung (= 1M Li(CH₂CH₃)₃BH) in THF) getropft. Der Reaktionsansatz wird über Nacht bei 0 °C gerührt und die Reaktion wird am nächsten morgen durch Zugabe von 20 ml H₂O gestoppt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und mit 200 ml Et₂O und 100 ml 2N HCl extrahiert. Die wässrige Phase wird abgetrennt, mit einer 5N KOH-Lösung alkalisiert (pH = 10) und mit Dichlormethan (3x 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen (100 ml), über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.



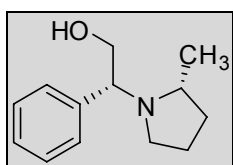
Ausbeute: 3,49 g (17 mmol), 85% d. Th.
farbloses Öl

C₁₃H₁₉NO M = 205,30 g/mol

(*R*)-2-((*R*)-2-Methylpyrrolidin-1-yl)-2-phenylethanol (*R*-23a)

Das oben erhaltene Öl (Diastereomerenmischung *R*-23) wird mittels Rotationschromatographie *Chromatotron*® (EtOAc/Hexan = 1/1) getrennt.

Der größere Anteil an (*R*-23a) wurde gesammelt und der kleinere Anteil an (*R*-23b) wurde verworfen, da eine parallele Synthese von (*S*-22) bis (*S*-24) durchgeführt wurde.



Ausbeute: 3,12 g (15 mmol),
89,5% der Gesamtausbeute
farbloses Öl

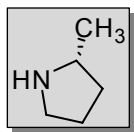
C₁₃H₁₉NO M = 205,30 g/mol

[α]_D²⁰: -93,1° (c = 2,5 CHCl₃)

([α]_D²⁰ = -93,25° [297])

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 7,39–7,30 (m, 3H, Ar-*H*); 7,18–7,14 (m, 2H, Ar-*H*); 4,09–3,92 (m, 2H, CHCH₂OH); 3,66 (dd, 1H, *J* = 4,1 / 9,3 Hz, CHCH₂OH); 3,30 (br s, 1H, CHCH₂OH); 2,97–2,90 (m, 1H, Pyr-*H*); 2,69–2,58 (m, 1H, Pyr-*H*); 2,20 (dd, 1H, *J* = 8,6 / 16,8 Hz, Pyr-*H*); 1,86–1,63 (m, 2H, Pyr-*H*); 1,58–1,32 (m, 2H, Pyr-*H*); 1,22 (d, 3H, *J* = 6,0 Hz, C2-CH₃)

(R)-2-Methylpyrrolidin (R-24)

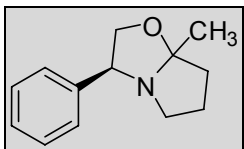
Eine Mischung aus 2,1 g (10 mmol) (R)-2-((R)-2-Methylpyrrolidin-1-yl)-2-phenylethanol (**R-23a**) und 0,4 g 10%-ige Pd/C in 200 ml EtOAc werden 72 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre (3 bar) bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das verbliebene Öl wird nach NMR-Kontrolle ohne weitere Aufarbeitung für die Kopplung verwendet.

¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) = 3,04–2,90 (m, 1H, Pyr-*H*); 2,53–2,38 (m, 1H, Pyr-*H*); 2,20–2,06 (m, 1H, Pyr-*H*); 1,76–1,59 (m, 2H, Pyr-*H*); 1,53–1,30 (m, 2H, Pyr-*H*); 1,19 (d, 3H, *J* = 6,1 Hz, C2-CH₃)

Darstellung von (3S)-7a-Methyl-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-b]oxazol (S-22**)**

Herstellung analog (3R)-7a-Methyl-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-b]oxazol (**R-22**) mit 6,0 g (44 mmol) (S)-Phenylglycinol (**S-17**).

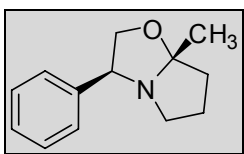


Ausbeute: 7,07 g (35 mmol), 87% d. Th.
farbloses Öl

C₁₃H₁₇NO M = 203,28 g/mol

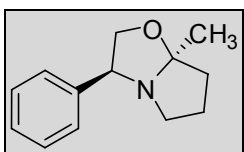
Auch hier ließ sich das Diastereomereengemisch **S-22a** / **S-22b** nicht trennen

Die Ausbeuten der Diastereomere wurden auf Basis der Integration des ¹H-NMR der Mischung berechnet.

(3S,7aR)-7a-Methyl-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-b]oxazol (S-22a**)**

Ausbeute: 90,1% der Gesamtausbeute

¹H-NMR (CDCl₃): identisch mit **R-22a**

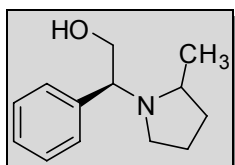
(3S,7aS)-7a-Methyl-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-b]oxazol (S-22b**)**

Ausbeute: 9,9% der Gesamtausbeute

¹H-NMR (CDCl₃): ähnliche Zusatzpeaks wie bei **R-22b**

Darstellung von (2S)-2-(2-Methylpyrrolidin-1-yl)-2-phenylethanol (**S-23**)

Herstellung analog (2R)-2-(2-Methylpyrrolidin-1-yl)-2-phenylethanol (**R-23**) mit 4,1 g (20 mmol) der Diastereomerenmischung (3S)-7a-Methyl-3-phenylhexahydro-pyrrolo[2,1-b]oxazol (**S-22**).



Ausbeute: 3,53 g (17 mmol), 86% d. Th.

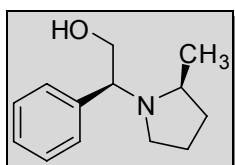
farbloses Öl

C₁₃H₁₉NO M = 205,30 g/mol

(S)-2-((S)-2-Methylpyrrolidin-1-yl)-2-phenylethanol (**S-23a**)

Trennung des oben erhaltenen Öls (Diastereomerenmischung **R-23**) mittels Rotationschromatographie *Chromatotron*[®] (EtOAc/Hexan = 1/1) getrennt.

Auch hier wird das *minor*-Diastereomer verworfen.



Ausbeute: 3,20 g (16 mmol),

90,7% der Gesamtausbeute

farbloses Öl

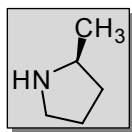
C₁₃H₁₉NO M = 205,30 g/mol

[α]_D²⁰:

+93,3° (c = 2,5 CHCl₃)

(für *R*-Enantiomer: **[α]_D²⁰** = -93,25° [297])

¹H-NMR (CDCl₃): identisch mit **R-23a**

(S)-2-Methylpyrrolidin (S-24)

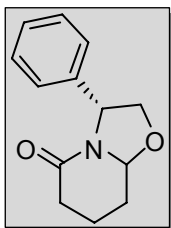
Die Freisetzung erfolgt analog (*R*)-2-Methylpyrrolidin (**R-24**) mit 2,1 g (10 mmol) (*S*)-2-((*S*)-2-Methylpyrrolidin-1-yl)-2-phenylethanol (**S-23a**).

Der Rückstand wird ohne weitere Aufarbeitung für die Kopplung verwendet.

¹H-NMR (CDCl₃): identisch mit **S-24**

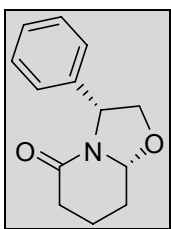
5.2.2.11 Darstellung chiraler Alkylpiperidine

(3*R*)-3-Phenyltetrahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-5(3*H*)-on (25) [329]



Eine Lösung aus 13,7 g (100 mmol) (*R*)-Phenylglycinol (**R-17**), 15,6 g (120 mmol) Methyl-5-oxopentanoat und 12 g Molekularsieb (4Å) in 300 ml Toluol werden 36 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Molekularsiefs wird die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt und in 100 ml Diethylether aufgenommen. Nach dreimaligem Waschen mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (50 ml) wird die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Es resultiert ein oranges Öl (13,5 g, 62 mmol, 62% d. Th.). Nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc/EtOH = 97/3) erhält man die einzelnen Diastereomere.

(3*R*,8*aR*)-3-Phenyltetrahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-5(3*H*)-on (*cis*-25)



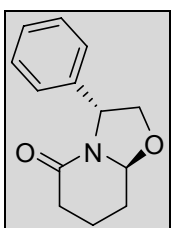
Ausbeute: 11,45 g (52,7 mmol),
85% der Gesamtausbeute
weißer Feststoff

Smp.: 69 – 70 °C (71 °C [330])

C₁₃H₁₅NO₂ M = 217,26 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃): analog Lit. [329]

(3*R*,8*aS*)-3-Phenyltetrahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-5(3*H*)-on (*trans*-25)



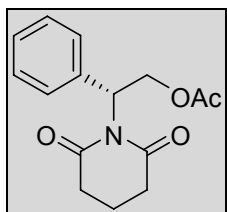
Ausbeute: 2,02 g (9,3 mmol),
15% der Gesamtausbeute
farbloses Öl

C₁₃H₁₅NO₂ M = 217,26 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃): analog Lit. [329]

Alternative Darstellung von *trans*-25 [330]**(*R*)-2-(2,6-Dioxopiperidin-1-yl)-2-phenylethylacetat**

Zu einer Lösung von 6.86 g (50 mmol) (*R*)-Phenylglycinol (**R-17**) in 30 ml CH₂Cl₂ wird portionsweise 7,05 g (50 mmol) Glutarsäureanhydrid gegeben und 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 100 ml Acetylchlorid wird die Lösung weitere 24 Stunden erhitzt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand wird in 50 ml H₂O und 50 ml CH₂Cl₂ gelöst. Es wird solange K₂CO₃ zugegeben, bis die wässrige Phase neutral reagiert. Diese wird nun mit CH₂Cl₂ extrahiert (3x 50 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.



Ausbeute: 8,2 g (30 mmol), 60% d. Th.

farbloses Öl

C₁₅H₁₇NO₄ M = 275,30 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃): analog Lit. [330]

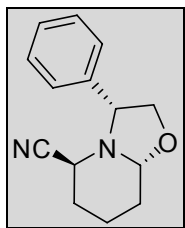
(3*R*,8*aS*)-3-Phenyltetrahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-5(3*H*)-on (*trans*-25)

7,00 g (30 mmol) (*R*)-Methyl-2-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)-2-phenylacetat werden in 50 ml EtOH gelöst und auf -15 °C gekühlt. Anschließend wird 7,57 g (200 mmol) NaBH₄ portionsweise zugegeben wobei darauf geachtet wird, dass die Temperatur nicht über -5 °C steigt. Nun wird solange HCl in Methanol zugetropft bis ein deutlich saures Milieu herrscht (pH = 1). Die Lösung 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 50 ml H₂O wird die Lösung bis zur Neutralisation mit K₂CO₃ versetzt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert (3x 50 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH = 97/3) gereinigt. Es resultiert ***trans*-25** als farbloses Öl (5,3 g, 23 mmol, 76% d. Th.).

(3*R*,5*S*,8*aR*)-3-Phenylhexahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine-5-carbonitril (26) [333]

6.86 g (50 mmol) (*R*)-Phenylglycinol (**R-17**) und 30 g Zitronensäure werden in 750 ml H₂O bei Raumtemperatur gelöst. Anschließend wird die Lösung auf 0 °C gekühlt und 10 g (50 mmol) 50%-ige wässrige Glutaraldehydlösung über 20 Minuten zugetropft. Nach weiteren 30 Minuten wird zunächst eine Lösung von 4,9 g (75 mmol) Kaliumcyanid, gelöst in 20 ml H₂O, und anschließend 200 ml CH₂Cl₂ zugefügt.

Das Zweiphasensystem wird bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Nach Neutralisation der wässrigen Phase mit NaHCO₃ werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird zusätzlich dreimal mit 200 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer auf ca. 400 ml eingengt. Nun werden 2 g ZnBr₂ in kleinen Portionen über 5 Minuten zugegeben und die Lösung weitere 3 Stunden unter Argon gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/Ether = 2/1) gereinigt.



Ausbeute: 8,2 g (30 mmol), 60% d. Th.
weißer Feststoff

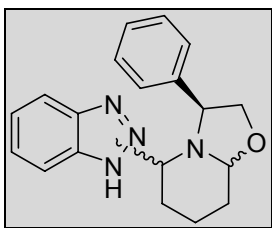
Smp.: 78 - 79 °C (79 – 80 °C [333])

C₁₄H₁₆N₂O M = 228,29 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃): analog Lit. [333]

(3S)-5-(1*H*-benzo[d][1,2,3]triazolyl)-3-phenylhexahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridin (27) [336]

6,86 g (50 mmol) (S)-Phenylglycinol (**S-17**), 10 g (50 mmol) 50%-ige wässrige Glutaraldehydlösung und 6,0 g (50 mmol) 1*H*-Benzotriazol werden in 100 ml CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur 12 Stunden gerührt. Die Lösung wird zweimal mit je 50 ml 2N NaOH-Lösung gewaschen, um das restliche 1*H*-Benzotriazol zu entfernen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.



Ausbeute: 13,3 g (42 mmol), 85% d. Th.
gelbes Öl

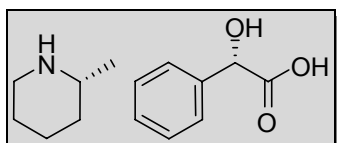
C₁₉H₂₀N₄O M = 320,39 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃): analog Lit. [336]

5.2.2.12 Darstellung von enantiomerenreinen (*R*)-/(*S*)-2-Methylpiperidin (28)

(*R*)-(-)-2-Methylpiperidin * (*S*)-(+)-Mandelsäure

Zu einer Lösung von 7,61 g (*S*)-(+)-Mandelsäure in 20 ml Methanol_{absolut} werden 5,92 ml (50 mmol) (\pm)-2-Methylpiperidin in 40 ml Ether_{absolut} bei 0 °C langsam zugetropft. Nach 24 Stunden wird der gebildete Niederschlag abgesaugt und erneut in Methanol/Ether (1/2) (1,6 ml Methanol pro g Salz) bei Raumtemperatur umkristallisiert. Nach vier- bis fünfmaliger Umkristallisation stellten sich ein konstanter Drehwert und eine konstante Schmelztemperatur ein.



Ausbeute: 2,9 g (11,5 mmol), 46% d. Th.

weiße Kristalle

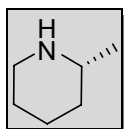
Smp.: 121,3 °C (119 °C [357])

C₁₄H₂₁NO₃ M = 251,32 g/mol

[α]_D²⁰: +73,1° (c = 1,0 H₂O) ([α]_D²⁰ = +73.5° [357])

(*R*)-(-)-2-Methylpiperidin (*R*-28)

2,5 g (10 mmol) (*R*)-(-)-2-Methylpiperidin * (*S*)-(+)-Mandelsäure werden in 10 ml 5N KOH gelöst. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert (4x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.



Ausbeute: 890 mg (9 mmol), 90% d. Th.

farbloses Öl

C₆H₁₃N M = 99,17 g/mol

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 2,87 (m, 1H, C2-*H*); 2,43 (m, 2H, C5-*H*₂); 1,66 (m, 1H); 1,46 (m, 2H); 1,24 (m, 2H); 0,93 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz, C2-CH₃);

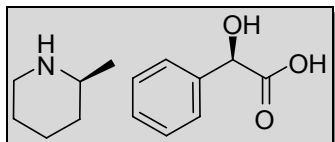
¹³C-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 51,78 (C2); 46,54 (C6); 34,37 (C3); 25,80 (C5); 24,68 (C4); 22,75 (C2-CH₃)

(S)-(+)-2-Methylpiperidin * (R)-(-)-Mandelsäure

Darstellung analog (R)-(-)-2-Methylpiperidin * (S)-(+)-Mandelsäure mit

7,61 g (R)-(-)-Mandelsäure



Ausbeute: 2,8 g (11,5 mmol), 44% d. Th.

weiße Kristalle

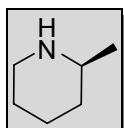
Smp.: 121,2 °C (118 °C [357])

C₁₄H₂₁NO₃ M = 251,32 g/mol

[α]_D²⁰: -72,9° (c = 1,0 H₂O) ([α]_D²⁰ = -71,7° [357])

(S)-2-Methylpiperidin (S-28)

Freisetzung analog (R)-(-)-2-Methylpiperidin (**R-28**).



Ausbeute: 870 mg (8,8 mmol), 88% d. Th.

farbloses Öl

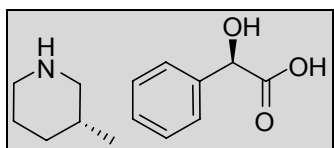
C₆H₁₃N M = 99,17 g/mol

¹H-NMR (DMSO): identisch mit (R)-(-)-2-Methylpiperidin (**R-28**)

5.2.2.13 Darstellung von enantiomerenreinen (*R*)-/(*S*)-3-Methylpiperidin (29)

(*R*)-(-)-3-Methylpiperidin * (*R*)-(-)-Mandelsäure

Zu einer Lösung von 7,61 g (*R*)-(-)-Mandelsäure in 20 ml Methanol_{absolut} werden 5,92 ml (50 mmol) (±)-3-Methylpiperidin in 40 ml Ether_{absolut} bei 0 °C langsam zugetropft. Nach 24 Stunden wird der gebildete Niederschlag abgesaugt und erneut in Methanol/Ether (1/2) (1,6 ml Methanol pro g Salz) bei Raumtemperatur umkristallisiert. Nach vier- bis fünfmaliger Umkristallisation stellten sich ein konstanter Drehwert und eine konstante Schmelztemperatur ein.



Ausbeute: 2,8 g (11,1 mmol), 45% d. Th.
weiße Kristalle

Smp.: 123,7 °C (124 - 126 °C [356])

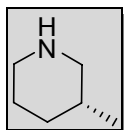
C₁₄H₂₁NO₃ M = 251,32 g/mol

[α]_D²⁰: -58,1° (c = 1,0 EtOH)

(**[α]_D²⁰** = -58,7° [356])

(*R*)-(-)-3-Methylpiperidin (*R*-29)

2,5 g (10 mmol) (*R*)-(-)-3-Methylpiperidin * (*R*)-(-)-Mandelsäure werden in 10 ml 5N KOH gelöst. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert (4x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.



Ausbeute: 921 mg (9,3 mmol), 93% d. Th.
farbloses Öl

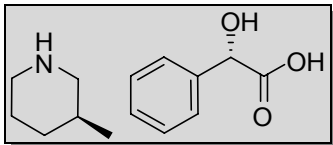
C₆H₁₃N M = 99,17 g/mol

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 2,82 (m, 1H); 2,33 (dt, 1H, *J* = 2,9 / 11,8 Hz); 2,03 (dd, 1H, *J* = 10,3 / 11,8 Hz); 1,68 (m, 1H); 1,55-1,21 (m, 3H); 0,92 (ddd, 1H, *J* = 4,0 / 12,4 / 23,5 Hz); 0,77 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz, C3-CH₃);

(S)-(+)-3-Methylpiperidin * (S)-(+)-Mandelsäure

Darstellung analog (*R*)-(-)-3-Methylpiperidin * (*R*)-(-)-Mandelsäure mit 7,61 g (*S*)-(+)-Mandelsäure.



Ausbeute: 3,0 g (12 mmol), 48% d. Th.

weiße Kristalle

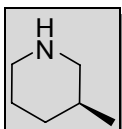
Smp.: 123,2 °C (121 - 124 °C [356])

C₁₄H₂₁NO₃ M = 251,32 g/mol

[α]_D²⁰: +57,9° (c = 1,0 H₂O) ([α]_D²⁰ = +57,6° [356])

(S)-(+)-3-Methylpiperidin (S-29)

Freisetzung analog (*R*)-(-)-3-Methylpiperidin (**R-29**).



Ausbeute: 902 mg (9,1 mmol), 91% d. Th.

farbloses Öl

C₆H₁₃N M = 99,17 g/mol

¹H-NMR (DMSO): identisch mit (*R*)-(-)-3-Methylpiperidin **R-29**

5.2.3 Darstellung der Serotoninrezeptorliganden

5.2.3.1 Darstellung der Tetrahydrocarbazolonderivate

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

0,63 g (3 mmol) 9-Methyl-3-methylen-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on (**3**) und ein Überschuss an entsprechendem Nukleophil wurden in 6 ml Dioxan / Wasser (1 / 1) aufgenommen und 4 – 16 Stunden unter Erhitzen gerührt.

Nach Abkühlen der Reaktionsmischung und Zusatz von 70 ml Dichlormethan wurde die Lösung mit 1%-iger Schwefelsäure (5x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 5 normaler Natronlauge alkalisiert und mit Dichlormethan extrahiert (5x 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2x 20 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (sc) aufgearbeitet und / oder umkristallisiert (UK).

Fließmittel (FM):

FM I: Dichlormethan / Methanol / Ammoniak 25% = 94,5 / 5 / 0,5

FM II: Dichlormethan / Methanol / Ammoniak 25% = 90 / 9,5 / 0,5

Hydrogenoxalate

Zur Fällung der Hydrogenoxalate wurde eine gesättigte Lösung von Oxalsäure in Ethanol hergestellt. Die freien Wirkstoffbasen wurden in wenig Ethanol gelöst und unter Rühren tropfenweise mit Oxalatlösung versetzt. Die Hydrogenoxalate wurden durch Zugabe von Diethylether gefällt.

Hydrochloride

Zur Fällung der Hydrochloride wurden die freien Wirkstoffbasen in wenig Methanol gelöst und unter Rühren tropfenweise mit isopropanolischer HCl (5-6N) versetzt. Die Hydrochloride wurden durch Zugabe von Diethylether gefällt.

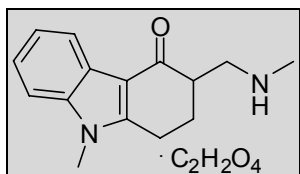
Verb.	Nukleophil (Menge)	Reaktionsparameter Temp., Reaktionszeit	Aufarbeitung
30	Methylamin (40% in H ₂ O) (777 µl, 9 mmol)	50 °C, 6 h	sc (FM II) fällen mit gesättigter Oxalatlösung (EtOH) UK aus MeOH / Et ₂ O
31	Ethylamin (70% in H ₂ O) (725 µl, 9 mmol)	40 °C, 7 h	sc (FM II) fällen mit gesättigter Oxalatlösung (EtOH) UK aus MeOH / Et ₂ O
32	Propylamin (740 µl, 9 mmol)	50 °C, 14 h	sc (FM II) fällen mit gesättigter Oxalatlösung (EtOH) UK aus MeOH / Et ₂ O
33	Butylamin (889 µl, 9 mmol)	75 °C, 14 h	sc (FM II) fällen mit gesättigter Oxalatlösung (EtOH) UK aus MeOH / Et ₂ O
34	Pentylamin (1046 µl, 9 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) fällen mit gesättigter Oxalatlösung (EtOH) UK aus MeOH / Et ₂ O
35	Isopropylamin (771 µl, 9 mmol)	30 °C, 16 h	sc (FM II) fällen mit gesättigter Oxalatlösung (EtOH) UK aus MeOH / Et ₂ O
36	Isobutylamin (894 µl, 9 mmol)	65 °C, 16 h	sc (FM II) fällen mit gesättigter Oxalatlösung (EtOH) UK aus MeOH / Et ₂ O
37	Dimethylamin (40% in H ₂ O) (1140 µl, 9 mmol)	55 °C, 14 h	sc (FM II) fällen mit gesättigter Oxalatlösung (EtOH) UK aus MeOH / Et ₂ O

Verb.	Nukleophil (Menge)	Reaktionsparameter Temp., Reaktionszeit	Aufarbeitung
38	Diethylamin (927 µl, 9 mmol)	55 °C, 15 h	sc (FM II) fällen mit gesättigter Oxalatlösung (EtOH) UK aus MeOH / Et ₂ O
39	Dipropylamin (1231 µl, 9 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) fällen mit gesättigter Oxalatlösung (EtOH) UK aus MeOH / Et ₂ O
40	Cyclopropylamin (624 µl, 9 mmol)	50 °C, 16 h	sc (FM II) fällen mit isoprop. HCl UK aus MeOH / Et ₂ O
41	Cyclobutylamin (768 µl, 9 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) fällen mit isoprop. HCl UK aus MeOH / Et ₂ O
42	Cyclopentylamin (888 µl, 9 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) fällen mit isoprop. HCl UK aus MeOH / Et ₂ O
43	Cyclohexylamin (1029 µl, 9 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) UK aus MeOH / H ₂ O
44	Cycloheptylamin (1146 µl, 9 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) UK aus MeOH / H ₂ O
45	Cyclooctylamin (1234 µl, 9 mmol)	100 °C, 16 h	bereits bei Zugabe von 1%iger H ₂ SO ₄ fielen weiße Kristalle aus UK aus MeOH
46	Trimethylenimin (500 µl, 7,4 mmol)	60 °C, 4 h	sc (FM II) fällen mit isoprop. HCl UK aus MeOH / Et ₂ O

Verb.	Nukleophil (Menge)	Reaktionsparameter Temp., Reaktionszeit	Aufarbeitung
47	Pyrrolidin (739 µl, 9 mmol)	90 °C, 4 h	sc (FM II) fällen mit isoprop. HCl UK aus MeOH / Et ₂ O
48	Piperidin (891 µl, 9 mmol)	100 °C, 4 h	sc (FM II) fällen mit isoprop. HCl UK aus MeOH / Et ₂ O
49	Hexamethylenimin (1014 µl, 9 mmol)	100 °C, 12 h	sc (FM II) UK aus MeOH
50	Heptamethylenimin (1137 µl, 9 mmol)	100 °C, 12 h	sc (FM II) UK aus MeOH
51	4-(Dimethylamino)-piperidin (1,00 g, 7,8 mmol)	90 °C, 16 h	sc (FM II) UK aus MeOH
52	4-(Diethylamino)-piperidin (1,00 g, 6,4 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) UK aus MeOH
53	4-(Pyrrolidin-1-yl)piperidin (1,38 g, 9 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) UK aus MeOH
54	4-(Piperidin-1-yl)piperidin (1,51 g, 9 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) UK aus MeOH
55	4-Methoxypiperidin (1,04 g, 9 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) fällen mit gesättigter Oxalatlösung (EtOH) UK aus MeOH / Et ₂ O
56	4-(Methylthio)piperidin (15) (1,18 g, 9 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) UK aus MeOH
57	Piperidin-4-carbonitril (12) (0,99 g, 9 mmol)	85 °C, 16 h	sc (FM II) UK aus MeOH

Verb.	Nukleophil (Menge)	Reaktionsparameter Temp., Reaktionszeit	Aufarbeitung
58	1-(Piperidin-4-yl)ethanon (13) (1,14 g, 9 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) fällen mit isoprop. HCl UK aus MeOH / Et ₂ O
59	3-Hydroxypiperidin (Piperidin-3-ol) (0,91 g, 9 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) fällen mit isoprop. HCl UK aus MeOH / Et ₂ O
60	4-Hydroxypiperidin (Piperidin-4-ol) (0,91 g, 9 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) UK aus MeOH
61	Piperidin-4-ylmethanol (1,06 g, 5 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) UK aus MeOH
62	2-(Piperidin-4-yl)ethanol (1,00 g, 7,6 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) UK aus MeOH
63	(<i>R</i>)-Piperidin-3-ylmethanol (R-16) (1010 µl, 9 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) UK aus MeOH
64	(<i>S</i>)-Piperidin-3-ylmethanol (S-16) (1010 µl, 9 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) UK aus MeOH
65	(<i>R</i>)-Pyrrolidin-3-ol (1,00 g, 11 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) UK aus MeOH
66	(<i>S</i>)-Pyrrolidin-3-ol (1,00 g, 11 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) UK aus MeOH
67	Morpholin (784 µl, 9 mmol)	100 °C, 6 h	sc (FM II) UK aus MeOH
68	Thiomorpholin (905 µl, 9 mmol)	100 °C, 7 h	sc (FM II) UK aus MeOH

Verb.	Nukleophil (Menge)	Reaktionsparameter Temp., Reaktionszeit	Aufarbeitung
69	<i>N</i> -Boc-Piperazin (10) (1,68 g, 9 mmol)	50 °C, 6 h	sc (FM II) fällen mit isoprop. HCl UK aus MeOH / Et ₂ O
70	<i>N</i> -Boc-Homopiperazin (11) (1,80 g, 9 mmol)	100 °C, 6 h	sc (FM II) fällen mit isoprop. HCl UK aus MeOH / Et ₂ O
71	1-Methylpiperazin (998 µl, 9 mmol)	100 °C, 6 h	sc (FM II) UK aus MeOH
72/73	(<i>R</i>)-2-Methylpyrrolidin (R-24) (871 µl, 9 mmol)	95 °C, 16 h	Präparative DC (FM I)
74/75	(<i>S</i>)-2-Methylpyrrolidin (S-24) (871 µl, 9 mmol)	95 °C, 16 h	Präparative DC (FM I)
76/77	(<i>R</i>)-2-Methylpiperidin (R-28) (588 µl, 5 mmol)	100 °C, 16 h	Chromatotron® (FM I)
78/79	(<i>S</i>)-2-Methylpiperidin (S-28) (588 µl, 5 mmol)	100 °C, 16 h	Chromatotron® (FM I)
80/81	(<i>R</i>)-3-Methylpiperidin (R-29) (939 µl, 8 mmol)	100 °C, 16 h	Chromatotron® (FM I)
82/83	(<i>S</i>)-3-Methylpiperidin (S-29) (939 µl, 8 mmol)	100 °C, 16 h	Chromatotron® (FM I)
84	4-Methylpiperidin (1063 µl, 9 mmol)	100 °C, 16 h	sc (FM II) UK aus MeOH

Offenkettige Amin-Derivate 30-39**9-Methyl-3-((methylamino)methyl)-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on
als Oxalat (30)****Ausbeute:** 680 mg (2,81 mmol), 94% d. Th.

weißer Feststoff

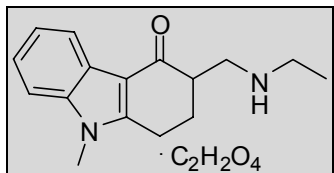
Smp.: 158,1 – 158,8 °C**C₁₅H₁₈N₂O** M = 242,32 g/mol**ES-MS** (70 eV): *m/z* (rel. Int. [%]): 243 [MH]⁺ (100)**¹H-NMR** (DMSO):

δ (ppm) = 8,02-7,95 (m, 1H, C5-*H*); 7,59-7,52 (m, 1H, C8-*H*); 7,31-7,18 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,74 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,18–2,89 (m, 3H); 2,76–2,57 (m, 2H); 2,58 (s, 3H, NHCH₃); 2,35-2,22 (m, 1H, C2a-*H*); 2,04-1,85 (m, 1H, C2b-*H*)

CHN (C₁₅H₁₈N₂O • 1 C₂H₂O₄ • 1/4 H₂O):

ber.: C 60,61 H 6,13 N 8,32

gef.: C 60,92 H 6,31 N 8,00

**3-((Ethylamino)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on
als Oxalat (31)****Ausbeute:** 620 mg (2,42 mmol), 81% d. Th.

weißer Feststoff

Smp.: 219,5 - 219,7 °C**C₁₆H₂₀N₂O** M = 256,34 g/mol**CI-MS** (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 257 [MH]⁺ (100)**¹H-NMR** (DMSO):

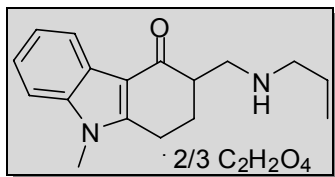
δ (ppm) = 8,03-7,95 (m, 1H, C5-*H*); 7,60-7,53 (m, 1H, C8-*H*); 7,32-7,19 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,74 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,13–2,89 (m, 4H); 2,71–2,51 (m, 3H); 2,32-2,20 (m, 1H, C2a-*H*); 2,04-1,85 (m, 1H, C2b-*H*); 1,04 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, NHCH₂CH₃)

CHN (C₁₆H₂₀N₂O • 1 C₂H₂O₄ • 2/3 H₂O):

ber.: C 60,32 H 6,56 N 7,82

gef.: C 60,25 H 6,20 N 7,66

**9-Methyl-3-((propylamino)methyl)-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on
als Oxalat (32)**



Ausbeute: 722 mg (2,67 mmol), 89% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 198,4 – 198,8 °C

C₁₇H₂₂N₂O M = 270,37 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 271 [MH]⁺ (100)

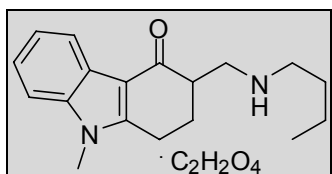
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,04-7,96 (m, 1H, C5-*H*); 7,56-7,49 (m, 1H, C8-*H*); 7,28-7,14 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,75 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,47-3,40 (m, 1H); 3,27-3,19 (m, 1H); 3,15-2,95 (m, 3H); 2,92 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz, CH₂CH₂CH₃); 2,45-2,38 (m, 1H, C2a-*H*); 2,03-1,97 (m, 1H, C2b-*H*); 1,72 (sext, 2H, *J* = 7,4 / 7,8 Hz, CH₂CH₂CH₃); 0,94 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz, CH₂CH₂CH₃)

CHN (C₁₈H₂₄N₂O • 2/3 C₂H₂O₄ • 2/3 H₂O):

ber.: C 64,31 H 7,26 N 8,18
gef.: C 64,26 H 7,42 N 8,48

**3-((Butylamino)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on
als Oxalat (33)**



Ausbeute: 800 mg (2,81 mmol), 94% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 181,7– 181,9 °C

C₁₈H₂₄N₂O M = 284,40 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 285 [MH]⁺ (100)

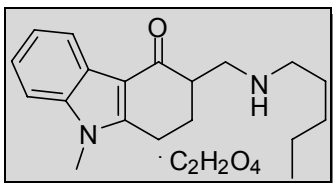
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,03-7,96 (m, 1H, C5-*H*); 7,56-7,48 (m, 1H, C8-*H*); 7,27-7,14 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,73 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,24–3,09 (m, 1H); 3,08-2,85 (m, 5H); 2,32-2,21 (m, 1H, C2a-*H*); 2,10-1,94 (m, 1H, C2b-*H*); 1,62 (quin, 2H, *J* = 7,5 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃); 1,34 (sext, 2H, *J* = 7,4 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃); 0,90 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃)

CHN (C₁₈H₂₄N₂O • 1 C₂H₂O₄ • 1,5 H₂O):

ber.: C 60,13 H 6,49 N 6,68
gef.: C 59,99 H 6,53 N 6,83

**9-Methyl-3-((pentylamino)methyl)-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on
als Oxalat (34)**



Ausbeute: 752 mg (2,52 mmol), 84% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 182,7 – 183,4 °C

C₂₀H₂₆N₂O₅ M = 298,42 g/mol

ES-MS (AcN/TFA):

m/z (rel. Int. [%]): 299 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

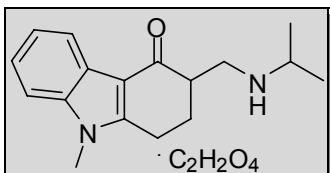
δ (ppm) = 8,03-7,95 (m, 1H, C5-*H*); 7,60-7,51 (m, 1H, C8-*H*); 7,32-7,18 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,74 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,26–2,88 (m, 6H); 2,43-2,25 (m, 1H, C2a-*H*); 2,09-1,86 (m, 1H, C2b-*H*); 1,77-1,55 (m, 2H, NHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 1,39-1,20 (m, 4H, NHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, NHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 0,89 (t, 3H, *J* = 4,5Hz, NHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)

CHN (C₂₀H₂₆N₂O₅ • 1 C₂H₂O₄):

ber.: C 64,93 H 7,27 N 7,21

gef.: C 64,75 H 7,57 N 7,55

**3-((Isopropylamino)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on
als Oxalat (35)**



Ausbeute: 710 mg (2,63 mmol), 88% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 175,6 – 175,9 °C

C₁₇H₂₂N₂O M = 270,37 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 271 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

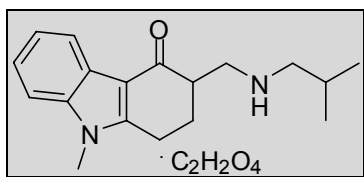
δ (ppm) = 8,03-7,95 (m, 1H, C5-*H*); 7,59-7,51 (m, 1H, C8-*H*); 7,32-7,18 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,74 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,42-3,30 (m, 2H); 3,25–2,81 (m, 4H); 2,38-2,25 (m, 1H, C2a-*H*); 2,09-1,89 (m, 1H, C2b-*H*); 1,27 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz, NHCH(CH₃)₂)

CHN(C₁₈H₂₄N₂O • 1 C₂H₂O₄ • 1,25 H₂O):

ber.: C 59,60 H 6,98 N 7,32

gef.: C 59,95 H 7,04 N 6,99

**3-((Isobutylamino)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on
als Oxalat (36)**



Ausbeute: 680 mg (2,39 mmol), 80% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 188,2– 188,8 °C

C₁₈H₂₄N₂O M = 284,40 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 285 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

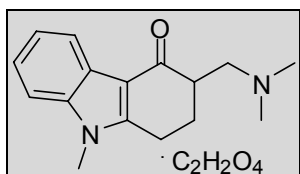
δ (ppm) = 8,04-7,96 (m, 1H, C5-*H*); 7,56-7,48 (m, 1H, C8-*H*); 7,27-7,14 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,72 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,14–2,85 (m, 3H); 2,68-2,53 (m, 2H); 2,35 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz, NHCH₂CH(CH₃)₂); 2,31-2,21 (m, 1H, C2a-*H*); 2,11-1,95 (m, 1H, C2b-*H*); 1,68 (n, 1H, *J* = 6,6 Hz, NHCH₂CH(CH₃)₂); 0,88 (d, 6H, *J* = 6,6Hz, NHCH₂CH(CH₃)₂)

CHN (C₁₈H₂₄N₂O • 1 C₂H₂O₄ • 1/2 H₂O):

ber.: C 62,65 H 7,10 N 7,31

gef.: C 62,65 H 7,02 N 7,13

**3-((Dimethylamino)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on
als Oxalat (37)**



Ausbeute: 620 mg (2,42 mmol), 81% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 157,3– 158,6°C

C₁₆H₂₀N₂O M = 256,34 g/mol

CI-MS (70 eV): *m/z* (rel. Int. [%]): 257 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

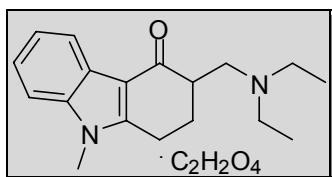
δ (ppm) = 8,04-7,95 (m, 1H, C5-*H*); 7,62-7,54 (m, 1H, C8-*H*); 7,33-7,19 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,75 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,14–2,87 (m, 2H); 2,63–2,51 (m, 2H); 2,48-2,40 (m, 1H); 2,32-2,20 (m, 1H, C2a-*H*); 2,18 (s, 6H, N(CH₃)₂); 2,04-1,85 (m, 1H, C2b-*H*)

CHN (C₁₆H₂₀N₂O • 1 C₂H₂O₄ • 2/3 H₂O):

ber.: C 60,32 H 6,56 N 7,82

gef.: C 60,47 H 6,73 N 7,42

**3-((Diethylamino)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on
als Oxalat (38)**



Ausbeute: 720 mg (2,53 mmol), 84% d. Th.

weißer Feststoff

Smp.: 113,1 – 115,1 °C

C₁₈H₂₄N₂O M = 284,40 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 285 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

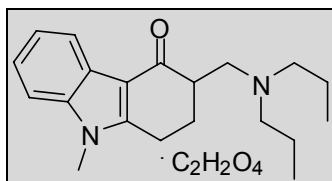
δ (ppm) = 8,04–7,95 (m, 1H, C5-*H*); 7,57–7,47 (m, 1H, C8-*H*); 7,28–7,13 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,72 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,11–2,88 (m, 2H); 2,82–2,72 (m, 1H); 2,66–2,51 (m, 3H); 2,46–2,35 (m, 3H); 2,33–2,23 (m, 1H, C2a-*H*); 2,07–1,93 (m, 1H, C2b-*H*); 0,97 (t, 6H, *J* = 7,1 Hz, N(CH₂CH₃)₂)

CHN (C₁₈H₂₄N₂O • 1 C₂H₂O₄ • 2,5 H₂O):

ber.: C 57,27 H 7,45 N 6,68

gef.: C 57,32 H 7,08 N 6,46

**3-((Dipropylamino)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on
als Oxalat (39)**



Ausbeute: 790 mg (2,53 mmol), 84% d. Th.

weißer Feststoff

Smp.: 218,5 – 218,9 °C

C₂₀H₂₈N₂O M = 312,45 g/mol

ES-MS (AcN/TFA): *m/z* (rel. Int. [%]): 313 [MH]⁺ (100)

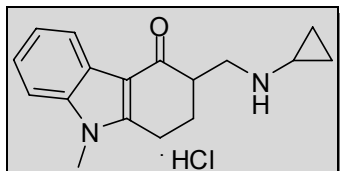
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,01–7,95 (m, 1H, C5-*H*); 7,60–7,52 (m, 1H, C8-*H*); 7,32–7,19 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,74 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,18–2,98 (m, 7H); 2,87–2,76 (m, 1H); 2,23–2,20 (m, 1H); 2,11–1,87 (m, 1H); 1,78–1,62 (m, 4H, N(CH₂CH₂CH₃)₂); 1,60–1,51 (m, 1H); 0,92 (t, 6H, *J* = 7,3 Hz, N(CH₂CH₂CH₃)₂)

CHN (C₁₈H₂₄N₂O • 1 C₂H₂O₄ • 2/3 H₂O):

ber.: C 63,75 H 7,62 N 6,76

gef.: C 63,42 H 7,52 N 6,76

Cycloalkylamin-Derivate 40-45**3-((Cyclopropylamino)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on
als Hydrochlorid (40)**

Ausbeute: 810 mg (2,66 mmol), 89% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 220,6 – 221,2 °C

C₁₇H₂₁ClN₂O M = 304,81 g/mol

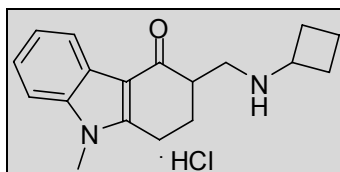
CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 269 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,04-7,95 (m, 1H, C5-*H*); 7,62-7,52 (m, 1H, C8-*H*); 7,31-7,18 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,75 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,61–3,35 (m, 4H); 3,09–2,95 (m, 2H); 2,86-2,71 (m, 1H); 2,47-2,36 (m, 1H, C2a-*H*); 2,09-1,90 (m, 1H, C2b-*H*); 1,01-0,91 (m, 2H, C2'a-*H*, C3'a-*H*); 0,83-0,72 (m, 2H, C2'b-*H*, C3'b-*H*)

CHN (C₁₇H₂₁ClN₂O • 1/2 MeOH):

ber.: C 65,51 H 7,23 N 8,73
gef.: C 65,81 H 7,58 N 8,60

**3-((Cyclobutylamino)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on
als Hydrochlorid (41)**

Ausbeute: 737 mg (2,31 mmol), 77% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 221,2 – 221,8 °C

C₁₈H₂₃ClN₂O M = 318,84 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 283 [MH]⁺ (100)

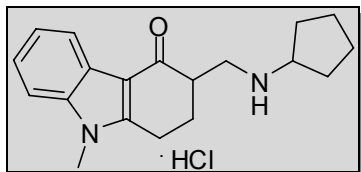
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,04-7,95 (m, 1H, C5-*H*); 7,60-7,54 (m, 1H, C8-*H*); 7,31-7,18 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,76 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,74 (quin, 1H, *J* = 8,1 Hz, C1'-*H*); 3,28–3,16 (m, 2H, C1-*H*₂); 3,09–2,98 (m, 1H, C10a-*H*); 2,97-2,87 (m, 2H, C3-*H*, C10b-*H*); 2,44-2,33 (m, 1H, C2a-*H*); 2,29–2,16 (m, 4H, C2'-*H*₂, C4'-*H*₂); 2,08-1,89 (m, 1H, C2b-*H*); 1,89–1,71 (m, 2H, C3'-*H*₂)

CHN (C₁₈H₂₃ClN₂O):

ber.: C 67,81 H 7,27 N 8,79
gef.: C 67,63 H 7,28 N 8,55

**3-((Cyclopentylamino)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on
als Hydrochlorid (42)**



Ausbeute: 730 mg (2,19 mmol), 73% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 199,7 – 200,9 °C

C₁₉H₂₅ClN₂O M = 332,87 g/mol

CI-MS (NH₃): m/z (rel. Int. [%]): 297 [MH]⁺ (100)

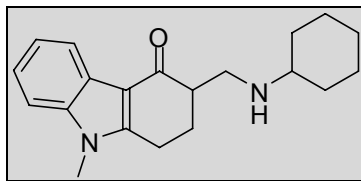
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,66 (br s, 1H, NH); 8,05-7,95 (m, 1H, C5-H); 7,61-7,52 (m, 1H, C8-H); 7,327,17 (m, 2H, C6-H, C7-H); 3,76 (s, 3H, C9-H₃); 3,61-3,48 (m, 1H); 3,39 (quin, 1H, J = 6,5 Hz, C1'-H); 3,22-3,16 (m, 1H); 3,11-2,87 (m, 3H); 2,45-2,35 (m, 1H, C2a-H); 2,09-1,92 (m, 3H, C2b-H, C2a'-H, C5a'-H); 1,81-1,64 (m, 4H, C2b'-H, C5b'-H, C3a'-H, C4a'-H); 1,62-1,50 (m, 2H, C3b'-H, C4b'-H);

CHN (C₁₈H₂₃ClN₂O • 1/3 MeOH):

ber.: C 67,59 H 7,73 N 8,15
gef.: C 67,58 H 7,97 N 8,21

**3-((Cyclohexylamino)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on
als Hydrochlorid (43)**



Ausbeute: 480 mg (1,55 mmol), 52% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 100,9 – 102,1 °C

C₂₀H₂₆N₂O M = 310,43 g/mol

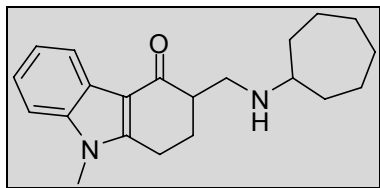
CI-MS (NH₃): m/z (rel. Int. [%]): 311 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,04-7,94 (m, 1H, C5-H); 7,56-7,47 (m, 1H, C8-H); 7,28-7,13 (m, 2H, C6-H, C7-H); 3,73 (s, 3H, C9-H₃); 3,14-2,87 (m, 3H); 2,74-2,61 (m, 1H); 2,50-2,43 (m, 1H); 2,41-2,21 (m, 2H, C2a-H, C1'-H); 2,12-1,95 (m, 1H, C2b-H); 1,89-1,75 (m, 2H, 2 cHex-H); 1,73-1,52 (m, 4H, 4 cHex-H); 1,29-0,94 (m, 4H, 4 cHex-H)

CHN (C₂₀H₂₆N₂O • 1/4 H₂O):

ber.: C 76,27 H 8,48 N 8,89
gef.: C 76,22 H 8,81 N 8,59

3-((Cycloheptylamino)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (44)

Ausbeute: 460 mg (1,42 mmol), 47% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 123,4 – 124,2 °C

C₂₁H₂₈N₂O M = 324,46 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 325 [MH]⁺ (100)

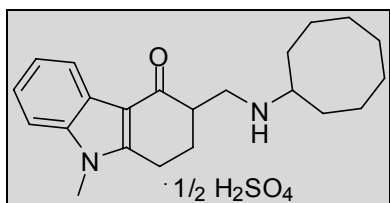
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,04-7,94 (m, 1H, C5-*H*); 7,60-7,50 (m, 1H, C8-*H*); 7,30-7,16 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,75 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,33-2,86 (m, 5H); 2,83–2,70 (m, 1H); 2,39-7,23 (m, 1H, C2a-*H*); 2,10-1,87 (m, 3H, C2b-*H*, 2 cHept-*H*); 1,75-1,63 (m, 2H, 2 cHept-*H*); 1,61–1,35 (m, 8H, 8 cHept-*H*)

CHN (C₂₁H₂₈N₂O • 1 H₂O):

ber.: C 73,65 H 8,83 N 8,18

gef.: C 73,55 H 8,85 N 7,79

3-((Cyclooctylamino)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on**als Hydrogensulfat (45)**

Ausbeute: 642 mg (1,47 mmol), 49% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 267,4 – 267,5 °C

C₂₂H₃₀N₂O M = 436,56 g/mol

ES-MS (AcN/TFA): *m/z* (rel. Int. [%]): 339 [MH]⁺ (100)

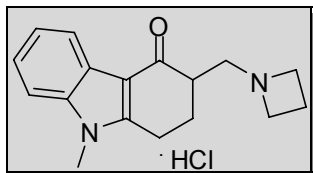
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,03-7,97 (m, 1H, C5-*H*); 7,58-7,51 (m, 1H, C8-*H*); 7,30-7,16 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,74 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,22–2,82 (m, 5H); 2,77-2,62 (m, 1H); 2,35-2,22 (m, 1H, C2a-*H*); 2,09–1,88 (m, 3H, C2b-*H*, 2 cOct-*H*); 1,75–1,33 (m, 10H, 10 cOct-*H*)

CHN (C₂₂H₃₀N₂O • 1/2 H₂SO₄ • 1/4 H₂O):

ber.: C 67,40 H 8,10 N 7,15 S 4,09

gef.: C 67,59 H 7,88 N 7,07 S 3,97

Cyclische Amin-Derivate 46-50**3-(Azetidin-1-ylmethyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on
als Hydrochlorid (46)**

Ausbeute: 740 mg (2,43 mmol), 81% d. Th.
weißer Feststoff

Smp: 154,1 – 155,9 °C

C₁₇H₂₁ClN₂O M = 304,81 g/mol

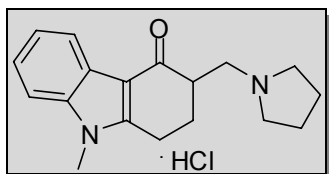
CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 269 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,04-7,94 (m, 1H, C5-*H*); 7,61,7,52 (m, 1H, C8-*H*); 7,32-7,18 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 4,25–3,96 (m, 4H, C2'-*H*₂, C4'-*H*₂); 3,75 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,70–3,58 (m, 1H); 3,26-3,19 (m, 1H); 3,16-3,11 (m, 1H); 3,09-2,95 (m, 1H); 2,91-2,78 (m, 1H); 2,49–2,17 (m, 3H, C3'-*H*₂, C2a-*H*); 2,04-1,85 (m, 1H, C2b-*H*)

CHN (C₁₇H₂₁ClN₂O • 1 H₂O):

ber.:	C 63,25	H 7,18	N 8,68
gef.:	C 63,25	H 7,23	N 8,55

**9-Methyl-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on
als Hydrochlorid (47)**

Ausbeute: 790 mg (2,48 mmol), 83% d. Th.
weißer Feststoff

Smp: 187,0 – 187,6 °C

C₁₈H₂₃ClN₂O M = 318,84 g/mol

ES-MS (AcN/TFA): *m/z* (rel. Int. [%]): 283 [MH]⁺ (100)

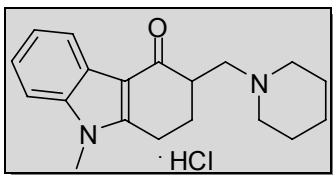
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,03-7,95 (m, 1H, C5-*H*); 7,54-7,47 (m, 1H, C8-*H*); 7,27-7,13 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,72 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,11–2,89 (m, 3H); 2,72-2,63 (m, 2H); 2,61-2,28 (m, 5H, C2a-*H*, C2'-*H*₂, C5'-*H*₂); 2,07-1,92 (m, 1H, C2b-*H*); 1,74-1,61 (m, 4H, C3'-*H*₂, C4'-*H*₂)

CHN (C₁₈H₂₃ClN₂O • 1/4 H₂O):

ber.:	C 67,06	H 7,40	N 8,57
gef.:	C 66,81	H 7,16	N 8,67

**9-Methyl-3-(piperidin-1-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on
als Hydrochlorid (48)**



Ausbeute: 756 mg (2,55 mmol), 85% d. Th.
weißer Feststoff

Smp: 134,0 – 134,6 °C

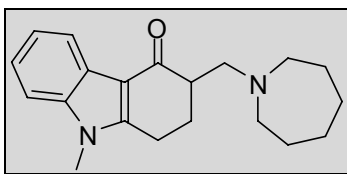
C₁₉H₂₄N₂O M = 296,41 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 297 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,02-7,94 (m, 1H, C5-*H*); 7,55-7,46 (m, 1H, C8-*H*); 7,27-7,12 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,72 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,12-2,86 (m, 2H, C1-*H*₂); 2,67-2,54 (m, 2H, C3-*H*, C10a-*H*); 2,49-2,37 (m, 3H, C10b-*H*, 2 Pip-*H*); 2,34-2,24 (m, 3H, C2a-*H*, 2 Pip-*H*); 2,05-1,89 (m, 1H, C2b-*H*); 1,57-1,37 (m, 6H, C3'-*H*₂, C4'-*H*₂, C5'-*H*₂)

3-(Azepan-1-ylmethyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (49)



Ausbeute: 484 mg (1,56 mmol), 52% d. Th.
weißer Feststoff

Smp: 186,1 – 187,3 °C

C₂₀H₂₆N₂O M = 310,43 g/mol

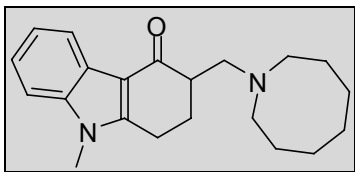
CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 311 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,03-7,94 (m, 1H, C5-*H*); 7,56-7,48 (m, 1H, C8-*H*); 7,27-7,14 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,73 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,14-2,90 (m, 4H); 2,71-2,55 (m, 5H); 2,38-2,23 (m, 1H, C2a-*H*); 2,13-1,96 (m, 1H, C2b-*H*); 1,65-1,56 (m, 8H, C3'-*H*₂, C4'-*H*₂, C5'-*H*₂, C6'-*H*₂)

CHN (C₂₀H₂₆N₂O • 1/2 H₂O):

ber.:	C 75,20	H 8,52	N 8,77
gef.:	C 75,04	H 8,36	N 8,63

3-(Azocan-1-ylmethyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on (50)

Ausbeute: 409 mg (1,26 mmol), 42% d. Th.
weißer Feststoff

Smp: 135,4 – 136,1 °C

C₂₁H₂₈N₂O M = 324,46 g/mol

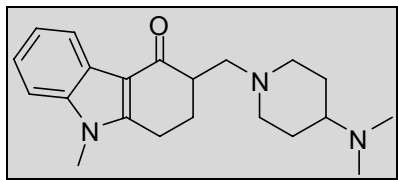
CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 325 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,03-7,94 (m, 1H, C5-*H*); 7,56-7,47 (m, 1H, C8-*H*); 7,27-7,10 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,73 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,14-2,90 (m, 2H); 2,89–2,77 (m, 1H); 2,67-2,55 (m, 6H); 2,40-2,27 (m, 1H, C2a-*H*); 2,20-2,03 (m, 1H, C2b-*H*); 1,70–1,47 (m, 10H, C3'-*H*₂, C4'-*H*₂, C5'-*H*₂, C6'-*H*₂, C7'-*H*₂)

CHN (C₂₁H₂₈N₂O • 1/4 H₂O):

ber.:	C 76,67	H 8,73	N 8,63
gef.:	C 76,67	H 8,67	N 8,25

Piperidinderivate 51-58**3-((4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (51)**

Ausbeute: 886 mg (2,61 mmol), 87% d. Th.
beiger Feststoff

Smp.: 134,2 – 135,7 °C

C₂₁H₂₉N₃O M = 339,47 g/mol

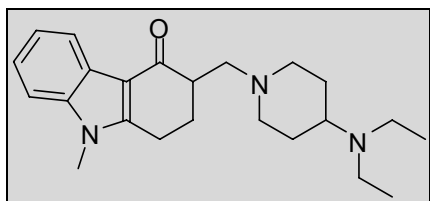
CI-MS (70 eV): *m/z* (rel. Int. [%]): 340 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,03-7,94 (m, 1H, C5-*H*); 7,56-7,46 (m, 1H, C8-*H*); 7,28-7,12 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,72 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,11–2,89 (m, 3H); 2,86-2,74 (m, 1H); 2,64–2,56 (m, 2H); 2,50-2,38 (m, 1H); 2,36-2,23 (m, 1H); 2,16 (s, 6H, N(CH₃)₂); 2,09–1,89 (m, 3H); 1,84–1,69 (m, 3H); 1,45-1,25 (m, 2H, 2 Pip-*H*)

CHN (C₂₁H₂₉N₃O • 1/4 H₂O):

ber.:	C 73,33	H 8,64	N 12,22
gef.:	C 73,73	H 8,94	N 12,08

3-((4-(Diethylamino)piperidin-1-yl)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (52)

Ausbeute: 717 mg (1,95 mmol), 65% d. Th.
beiger Feststoff

Smp.: 163,2 – 164,6 °C

C₂₃H₃₃N₃O M = 367,53 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 368 [MH]⁺ (100)

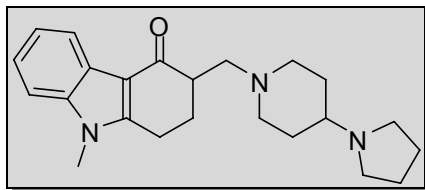
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,01-7,95 (m, 1H, C5-*H*); 7,55-7,48 (m, 1H, C8-*H*); 7,26-7,14 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,72 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,12–2,87 (m, 3H); 2,81 (m, 1H); 2,66–2,54 (m, 2H); 2,48 (q, 4H, *J* = 7,2 Hz, N(CH₂CH₃)₂); 2,44-2,35 (m, 1H); 2,34-2,24 (m, 1H); 2,09–1,89 (m, 2H); 1,82-1,71 (m, 1H); 1,70–1,60 (m, 2H); 1,48–1,29 (m, 2H), 0,94 (t, 6H, *J* = 7,1 Hz, N(CH₂CH₃)₂)

CHN (C₂₃H₃₃N₃O • 1/4 H₂O):

ber.:	C 74,25	H 9,08	N 11,29
gef.:	C 74,40	H 9,24	N 10,99

9-Methyl-3-((4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (53)



Ausbeute: 954 mg (2,60 mmol), 87% d. Th.
beiger Feststoff

Smp.: 170,9 – 171,2 °C

C₂₃H₃₁N₃O M = 365,51 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 366 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

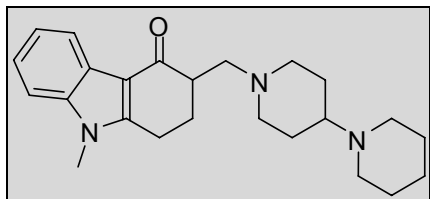
δ (ppm) = 8,02-7,95 (m, 1H, C5-*H*); 7,55-7,49 (m, 1H, C8-*H*); 7,27-7,14 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,73 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,14–2,86 (m, 3H); 2,79-2,68 (m, 1H); 2,66–2,55 (m, 2H); 2,48–2,40 (m, 4H); 2,35–2,23 (m, 2H); 2,10–1,90 (m, 3H); 1,88–1,78 (m, 3H); 1,71–1,61 (m, 4H); 1,48–1,27 (m, 2H)

CHN (C₂₃H₃₁N₃O • 1/3 H₂O):

ber.: C 74,36 H 8,59 N 11,31

gef.: C 74,50 H 8,97 N 11,11

3-(1,4'-Bipiperidin-1'-ylmethyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (54)



Ausbeute: 865 mg (228 mmol), 76% d. Th.
beiger Feststoff

Smp.: 185,2 – 186,8 °C

C₂₄H₃₃N₃O M = 379,54 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 380 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

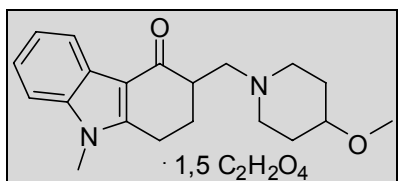
δ (ppm) = 8,03-7,94 (m, 1H, C5-*H*); 7,56-7,48 (m, 1H, C8-*H*); 7,23-7,16 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,73 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,14–2,89 (m, 3H); 2,85–2,77 (m, 1H); 2,69–2,51 (m, 3H); 2,50–2,37 (m, 4H); 2,11–1,89 (m, 2H); 1,85–1,61 (m, 3H); 1,80–1,30 (m, 8H)

CHN (C₂₃H₃₁N₃O • 1/4 H₂O):

ber.: C 75,06 H 8,79 N 10,94

gef.: C 75,11 H 9,04 N 10,87

3-((4-Methoxypiperidin-1-yl)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on als Oxalat (55)



Ausbeute: 803 mg (2,46 mmol), 82% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 166,7 – 166,8 °C

C₂₀H₂₆N₂O₂ M = 326,43 g/mol

CI-MS (70 eV): *m/z* (rel. Int. [%]): 327 [MH]⁺ (100)

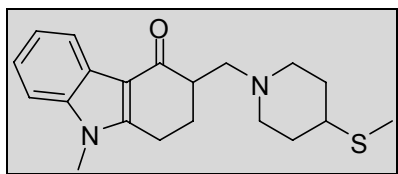
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,03-7,96 (m, 1H, C5-*H*); 7,56-7,48 (m, 1H, C8-*H*); 7,24-7,16 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,72 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,22 (s, 3H, C4'-O-CH₃); 3,20–2,88 (m, 3H); 2,83-2,76 (m, 1H); 2,68-2,58 (m, 3H); 2,48-2,38 (m, 1H); 2,29-2,18 (m, 2H); 2,00-1,94 (m, 2H); 1,89-1,73 (m, 2H, 2 Pip-*H*); 1,46-1,38 (m, 2H, 2 Pip-*H*)

CHN (C₂₀H₂₆N₂O₂ • 1,5 C₂H₂O₄):

ber.:	C 59,86	H 6,33	N 6,07
gef.:	C 59,95	H 6,40	N 5,93

9-Methyl-3-((4-(methylthio)piperidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on (56)



Ausbeute: 853 mg (2,49 mmol), 83% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 120,3 – 120,7 °C

C₂₀H₂₆N₂OS M = 342,50 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 343 [MH]⁺ (100)

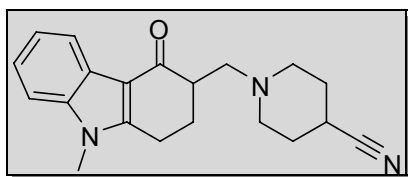
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,04-7,98 (m, 1H, C5-*H*); 7,56-7,50 (m, 1H, C8-*H*); 7,24-7,15 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,72 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,11–2,89 (m, 3H); 2,78-2,70 (m, 1H); 2,66–2,53 (m, 3H); 2,49-2,41 (m, 1H); 2,32-2,24 (m, 1H); 2,17-2,10 (m, 1H); 2,04 (s, 3H, C4'-S-CH₃); 2,02–1,80 (m, 4H, 4 Pip-*H*); 1,53–1,37 (m, 2H, 2 Pip-*H*)

CHN (C₂₀H₂₆N₂OS):

ber.:	C 70,14	H 7,65	N 8,18	S 9,36
gef.:	C 70,10	H 7,69	N 7,88	S 9,07

1-((9-Methyl-4-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-3-yl)methyl)piperidin-4-carbonitril (57)



Ausbeute: 755 mg (2,35 mmol), 78% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 142,2 – 143,1 °C

C₂₀H₂₃N₃O M = 321,42 g/mol

CI-MS (70 eV): *m/z* (rel. Int. [%]): 322 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

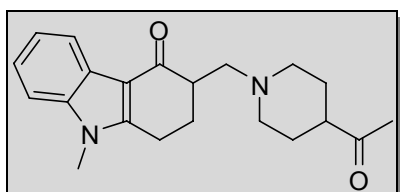
δ (ppm) = 8,02-7,99 (m, 1H, C5-*H*); 7,57-7,49 (m, 1H, C8-*H*); 7,24-7,16 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,72 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,14–2,79 (m, 3H); 2,75–2,58 (m, 3H); 2,49–2,25 (m, 4H); 2,20-2,14 (m, 1H); 2,04-1,96 (m, 1H); 1,85-1,68 (m, 4H, 4 Pip-*H*)

CHN (C₂₀H₂₃N₃O):

ber.: C 74,74 H 7,21 N 13,07

gef.: C 74,49 H 7,32 N 12,87

3-((4-Acetylpiperidin-1-yl)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on als Hydrochlorid (58)



Ausbeute: 787 mg (2,10 mmol), 70% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 150,1 – 151,9 °C

C₂₁H₂₇ClN₂O₂ M = 374,90 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 339 [MH]⁺ (100)

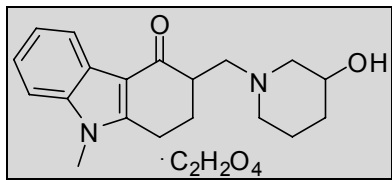
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,04-7,98 (m, 1H, C5-*H*); 7,58-7,50 (m, 1H, C8-*H*); 7,26-7,18 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,72 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,11–2,86 (m, 3H); 2,79-2,74 (m, 1H); 2,66–2,55 (m, 2H); 2,48-2,43 (m, 1H, C2a-*H*); 2,38–2,24 (m, 2H, 2 Pip-*H*); 2,11 (s, 3H, C4'-CO-CH₃); 2,07–1,87 (m, 2H, 2 Pip-*H*); 1,87–1,75 (m, 3H, C2b-*H*, 2 Pip-*H*); 1,53–1,32 (m, 2H, 2 Pip-*H*)

CHN (C₂₁H₂₇ClN₂O₂ • 3/4 H₂O):

ber.: C 64,94 H 7,40 N 7,21

gef.: C 64,71 H 7,25 N 7,38

Hydroxylierte Piperidine und Pyrrolidine 59-66**3-((3-Hydroxypiperidin-1-yl)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on als Oxalat (59)**

Ausbeute: 731 mg (2,34 mmol), 78% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 189,5 – 189,6 °C

C₁₉H₂₄N₂O₂ M = 312,41 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 212 (100); 313 [MH]⁺ (83); 102 (52)

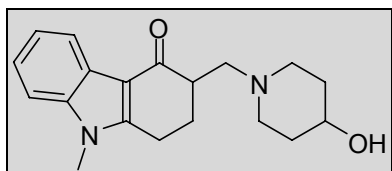
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,02-7,94 (m, 1H, C5-*H*); 7,55-7,48 (m, 1H, C8-*H*); 7,26-7,17 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 4,59 (dd, 1H, *J* = 5,4 / 11,5 Hz, C3'-OH); 3,72 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,50-3,43 (m, 1H); 3,13-2,88 (m, 3H); 2,78-2,72 (m, 1H); 2,68-2,54 (m, 3H); 2,47-2,41 (m, 1H); 2,32-2,26 (m, 1H); 2,06-1,57 (m, 5H); 1,44-1,37 (m, 1H)

CHN (C₁₅H₁₈N₂O • 1 C₂H₂O₄ • 1/2 H₂O):

ber.: C 61,30 H 6,61 N 6,81

gef.: C 61,18 H 6,63 N 6,60

3-((4-Hydroxypiperidin-1-yl)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on (60)

Ausbeute: 815 mg (2,61 mmol), 87% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 169,2 – 169,7 °C

C₁₉H₂₄N₂O₂ M = 312,41 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 313 [MH]⁺ (100)

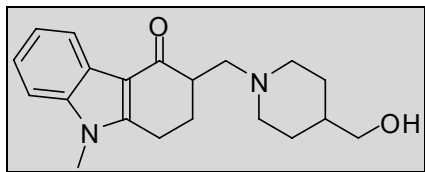
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,04-7,96 (m, 1H, C5-*H*); 7,57-7,48 (m, 1H, C8-*H*); 7,24-7,17 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 4,54 (d, 1H, *J* = 4,2 Hz, C4'-OH); 3,73 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,48-3,39 (m, 1H, C4'-*H*); 3,13-2,89 (m, 2H); 2,85-2,78 (m, 1H); 2,68-2,51 (m, 3H); 2,46-2,40 (m, 1H); 2,34-2,26 (m, 1H); 2,18-2,09 (m, 1H); 2,05-1,83 (m, 2H, 2 Pip-*H*); 1,78-1,64 (m, 2H, 2 Pip-*H*); 1,48-1,28 (m, 2H, 2 Pip-*H*)

CHN (C₁₅H₁₈N₂O • 1/4 H₂O):

ber.: C 72,01 H 7,72 N 8,84

gef.: C 72,05 H 7,89 N 8,63

3-((4-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (61)


Ausbeute: 558 mg (1,71 mmol), 57% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 135,3 – 136,2 °C

C₂₀H₂₆N₂O₂ M = 326,43 g/mol

CI-MS (NH₃):

m/z (rel. Int. [%]): 327 [MH]⁺ (34); 212 (100)

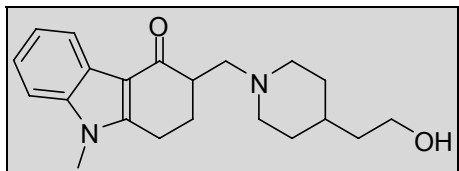
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,03-7,97 (m, 1H, C5-*H*); 7,54-7,50 (m, 1H, C8-*H*); 7,23-7,16 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 4,39 (t, 1H, *J* = 5,5 Hz, C4'-CH₂-OH); 3,74 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,24 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz, C4'-CH₂-OH); 3,13-2,87 (m, 3H); 2,79-2,74 (m, 1H); 2,68-2,55 (m, 2H); 2,47-2,41 (m, 1H); 2,35-2,25 (m, 1H); 2,04-1,90 (m, 2H, 2 Pip-*H*); 1,79-1,70 (m, 1H); 1,67-1,60 (m, 2H, 2 Pip-*H*); 1,35-1,29 (m, 1H); 1,23-1,02 (m, 2H, 2 Pip-*H*)

CHN (C₂₀H₂₆N₂O₂ • 1/4 H₂O):

ber.: C 72,59 H 8,07 N 8,46

gef.: C 72,84 H 7,99 N 8,21

3-((4-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (62)


Ausbeute: 700 mg (2,06 mmol), 69% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 148,6 – 149,9 °C

C₂₁H₂₈N₂O₂ M = 340,46 g/mol

CI-MS (NH₃):

m/z (rel. Int. [%]): 341 [MH]⁺ (51); 212 (100)

¹H-NMR (DMSO):

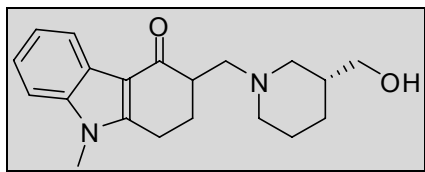
δ (ppm) = 8,02-7,97 (m, 1H, C5-*H*); 7,54-7,49 (m, 1H, C8-*H*); 7,24-7,27 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 4,33 (t, 1H, *J* = 5,4 Hz, C4'-CH₂-CH₂-OH); 3,69 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,49-3,40 (m, 2H, *J* = 5,6 / 11,0 Hz, C4'-CH₂-CH₂-OH); 3,07-2,85 (m, 3H); 2,76-2,68 (m, 1H); 2,62-2,57 (m, 2H); 2,45-2,38 (m, 1H); 2,30-2,24 (m, 1H); 2,03-1,90 (m, 2H); 1,78-1,70 (m, 1H); 1,64-1,58 (m, 2H); 1,40-1,30 (m, 3H); 1,16-1,09 (m, 2H, 2 Pip-*H*)

CHN (C₂₁H₂₈N₂O₂ • 1/4 H₂O):

ber.: C 73,12 H 8,33 N 8,12

gef.: C 73,45 H 8,57 N 7,73

3-(((*R*)-3-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on (63)



Ausbeute: 860 mg (2,63 mmol), 88% d. Th.
beiger Feststoff

Smp.: 121,2 – 122,4 °C

C₂₀H₂₆N₂O₂ M = 326,43 g/mol

ES-MS (DCM/MeOH + 10 mM NH₄Ac):

m/z (rel. Int. [%]): 327 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

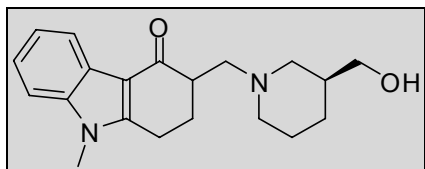
δ (ppm) = 8,06–7,99 (m, 1H, C5-*H*); 7,56–7,50 (m, 1H, C8-*H*); 7,24–7,17 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 4,43 (br s, 1H, C3'-CH₂-OH); 3,73 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,29–3,23 (m, 2H, C3'-CH₂-OH); 3,14–2,88 (m, 3H); 2,83–2,78 (m, 1H); 2,72–2,61 (m, 2H); 2,46–2,41 (m, 1H); 2,33–2,27 (m, 1H); 2,06–1,98 (m, 1H); 1,86–1,79 (m, 1H); 1,64–1,69 (m, 4H, 4 Pip-*H*); 1,49–1,43 (m, 1H); 0,93–0,88 (m, 1H)

CHN (C₂₀H₂₆N₂O₂ • 1/2 H₂O):

ber.: C 71,61 H 8,11 N 8,35

gef.: C 71,41 H 7,95 N 8,12

3-(((*S*)-3-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on (64)



Ausbeute: 840 mg (2,57 mmol), 86% d. Th.
beiger Feststoff

Smp.: 120,9 – 121,8 °C

C₂₀H₂₆N₂O₂ M = 326,43 g/mol

ES-MS (DCM/MeOH + 10 mM NH₄Ac):

m/z (rel. Int. [%]): 327 [MH]⁺ (100)

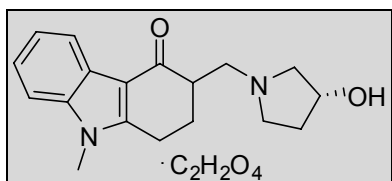
¹H-NMR (DMSO): identisch mit **63**

CHN (C₂₀H₂₆N₂O₂ • 2/3 H₂O):

ber.: C 70,98 H 8,14 N 8,28

gef.: C 71,04 H 8,13 N 7,93

3-(((*R*)-3-Hydroxypyrrolidin-1-yl)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on als Oxalat (65)



Ausbeute: 763 mg (2,56 mmol), 85% d. Th.
beiger Feststoff

Smp.: 128,4 – 131,1 °C

C₁₈H₂₂N₂O₂ M = 298,38 g/mol

CI-MS (NH₃):

m/z (rel. Int. [%]): 212 (100); 299 [MH]⁺ (53)

¹H-NMR (DMSO):

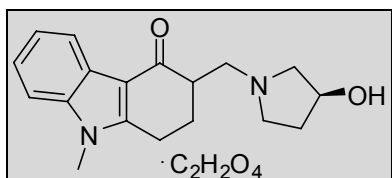
δ (ppm) = 8,04-7,98 (m, 1H, C5-*H*); 7,56-7,50 (m, 1H, C8-*H*); 7,23-7,27 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 4,69 (t, 1H, *J* = 4,6 Hz, C3'-OH); 4,23-4,16 (m, 1H, C3'-*H*); 3,72 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,11–2,88 (m, 2H); 2,81-2,77 (m, 1H); 2,73–2,61 (m, 3H); 2,55-2,50 (m, 1H); 2,43-2,22 (m, 3H); 2,05–1,90 (m, 2H); 1,59-1,53 (m, 1H)

CHN (C₁₈H₂₂N₂O₂ • 1 C₂H₂O₄ • 5/3 H₂O):

ber.: C 57,41 H 6,58 N 6,69

gef.: C 57,40 H 6,30 N 6,46

3-(((*S*)-3-Hydroxypyrrolidin-1-yl)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on als Oxalat (66)



Ausbeute: 734 mg (2,46 mmol), 82% d. Th.
beiger Feststoff

Smp.: 129,4 – 130,9 °C

C₁₈H₂₂N₂O₂ M = 298,38 g/mol

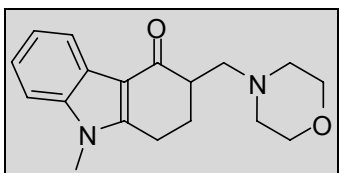
CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 299 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO): identisch mit **65**

CHN (C₁₈H₂₂N₂O₂ • 1 C₂H₂O₄ • 5/3 H₂O):

ber.: C 57,41 H 6,58 N 6,69

gef.: C 57,57 H 6,65 N 6,69

Heterocyclische Verbindungen 67-71**9-Methyl-3-(morpholinomethyl)-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on (67)****Ausbeute:** 662 mg (2,22 mmol), 74% d. Th.

weißer Feststoff

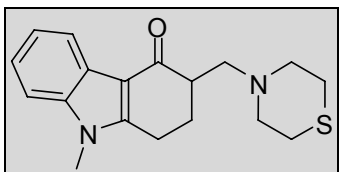
Smp.: 160,6 – 161,4 °C**C₂₁H₂₂N₂O₂** M = 298,38 g/mol**CI-MS** (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 299 [MH]⁺ (100)**¹H-NMR** (DMSO):

δ (ppm) = 8,02-7,98 (m, 1H, C5-*H*); 7,54-7,49 (m, 1H, C8-*H*); 7,26-7,19 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,73 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,61-3,56 (m, 4H, CH₂-O-CH₂); 3,12-2,89 (m, 2H); 2,74-2,65 (m, 2H); 2,51-2,47 (m, 3H); 2,37-2,28 (m, 3H, C2a-*H*); 2,02-1,97 (m, 1H, C2b-*H*)

CHN (C₂₁H₂₂N₂O₂):

ber.: C 72,64 H 7,71 N 9,39

gef.: C 72,33 H 7,50 N 9,20

9-Methyl-3-(thiomorpholinomethyl)-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on (68)**Ausbeute:** 745 mg (2,37 mmol), 79% d. Th.

weißer Feststoff

Smp.: 142,4 – 143,1 °C**C₂₁H₂₂N₂OS** M = 314,45 g/mol**CI-MS** (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 315 [MH]⁺ (100)**¹H-NMR** (DMSO):

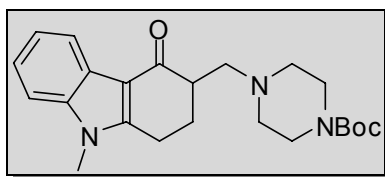
δ (ppm) = 8,03-7,97 (m, 1H, C5-*H*); 7,54-7,50 (m, 1H, C8-*H*); 7,25-7,18 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,73 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,14-2,88 (m, 3H); 2,78-2,67 (m, 3H); 2,66-2,56 (m, 6H); 2,46-2,41 (m, 1H); 2,34-2,28 (m, 1H, C2a-*H*); 2,03-1,95 (m, 1H, C2b-*H*)

CHN (C₂₁H₂₂N₂OS • 1/4 H₂O):

ber.: C 67,78 H 7,11 N 8,78

gef.: C 67,73 H 7,08 N 8,53

tert-Butyl 4-((9-Methyl-4-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-yl)methyl)-piperazin-1-carboxylat (Boc-69)



Ausbeute: 1,038 g (2,61 mmol), 87% d. Th.
beiger Feststoff

Smp.: 187 – 189 °C

C₂₃H₃₁N₃O₃ M = 397,51 g/mol

EI-MS (70 eV): *m/z* (rel. Int. [%]): 397 M⁺ (24); 199 (32); 143 (100); 99 (18); 57 (25)

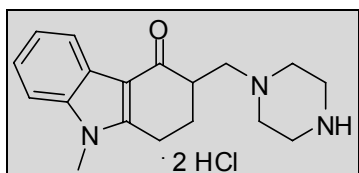
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,02-7,97 (m, 1H, C5-*H*); 7,56-7,49 (m, 1H, C8-*H*); 7,25-7,17 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,72 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,33–3,30 (m, 4H, C3'-*H*₂, C5'-*H*₂); 3,12-2,88 (m, 2H); 2,70–2,60 (m, 2H); 2,50–2,40 (m, 3H); 2,37–2,21 (m, 3H, C2a-*H*); 2,03-1,95 (m, 1H, C2b-*H*); 1,40 (s, 9H, C(CH₃)₃)

CHN (C₂₃H₃₁N₃O₃ • 1/2 H₂O):

ber.:	C 67,95	H 7,93	N 10,34
gef.:	C 98,16	H 8,21	N 10,22

9-Methyl-3-(piperazin-1-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9*H*)-on als Dihydrochlorid (69)



Ausbeute: 930 mg (2,51 mmol), 96% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 248,8 – 249,9 °C

C₁₈H₂₅Cl₂N₃O M = 370,32 g/mol

EI-MS (70 eV): *m/z* (rel. Int. [%]): 298 [MH]⁺ (100)

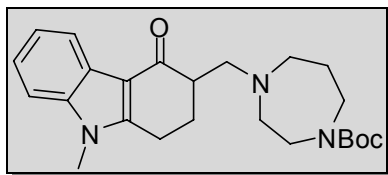
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,02-7,97 (m, 1H, C5-*H*); 7,56-7,50 (m, 1H, C8-*H*); 7,25-7,16 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,73 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,18-2,85 (m, 2H); 2,80–2,56 (m, 6H); 2,50–2,39 (m, 3H); 2,36–2,23 (m, 3H, C2a-*H*); 2,03-1,97 (m, 1H, C2b-*H*);

CHN (C₁₈H₂₅Cl₂N₃O • 2 H₂O):

ber.:	C 53,20	H 7,19	N 10,34
gef.:	C 53,47	H 6,81	N 10,06

tert-Butyl 4-((9-Methyl-4-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-yl)methyl)-1,4-diazepan-1-carboxylat (Boc-70)



Ausbeute: 1,062 g (2,58 mmol), 86% d. Th.
beiger Feststoff

Smp.: 143 – 145 °C

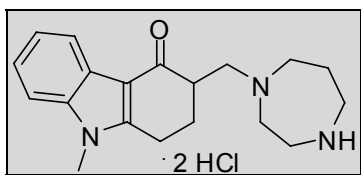
C₂₄H₃₃N₃O₃ M = 411,54 g/mol

EI-MS (70 eV): *m/z* (rel. Int. [%]): 411 M⁺ (28); 213 (16); 157 (100); 113 (31)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,01-7,94 (m, 1H, C5-*H*); 7,53-7,49 (m, 1H, C8-*H*); 7,24-7,16 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,73 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,42–3,30 (m, 4H, 4 Homopiperazin-*H*); 3,15–2,81 (m, 3H); 2,78–2,52 (m, 6H); 2,34-2,25 (m, 1H, C2a-*H*); 2,11-2,00 (m, 1H, C2b-*H*); 1,82–1,63 (m, 2H, 2 Homopiperazin-*H*); 1,40 (s, 9H, C(CH₃)₃)

**3-((1,4-Diazepan-1-yl)methyl)-9-methyl-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on
als Dihydrochlorid (70)**



Ausbeute: 1,02 g (2,48 mmol), 96% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 149,8 – 151,8 °C

C₁₉H₂₇Cl₂N₃O M = 384,34 g/mol

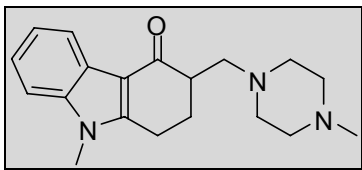
ES-MS (DCM/MeOH + 10 mM NH₄Ac):
m/z (rel. Int. [%]): 312 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,01-7,98 (m, 1H, C5-*H*); 7,56-7,50 (m, 1H, C8-*H*); 7,28-7,19 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,74 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,16–2,82 (m, 6H); 2,79–2,52 (m, 7H); 2,34-2,26 (m, 1H, C2a-*H*); 2,10-2,02 (m, 1H, C2b-*H*); 1,82–1,63 (m, 2H, 2 Homopiperazin-*H*)

CHN (C₁₉H₂₇Cl₂N₃O • 1 MeOH):

ber.:	C 57,69	H 7,50	N 10,09
gef.:	C 57,90	H 7,53	N 9,88

9-Methyl-3-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (71)

Ausbeute: 7,94 mg (2,55 mmol), 85% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 126,9 – 127,4 °C

C₁₉H₂₅N₃O M = 311,42 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 312 [MH]⁺ (100)

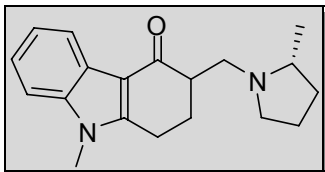
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,00-7,96 (m, 1H, C5-*H*); 7,53-7,47 (m, 1H, C8-*H*); 7,23-7,17 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,73 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,14–3,87 (m, 2H); 2,71–2,54 (m, 3H); 2,53–2,41 (m, 3H); 2,33–2,21 (m, 6H); 2,16 (s, 3H, 4'-N-CH₃); 1,99-1,93 (m, 1H)

CHN (C₁₅H₁₈N₃O • 1/4 H₂O):

ber.: C 72,23 H 8,14 N 13,30

gef.: C 72,18 H 8,08 N 13,23

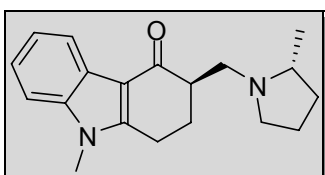
Methylpyrrolidin-Derivate 72-75**(R)-2-Methylpyrrolidine 72/73****Gesamtausbeute 72/73:**

516 mg (1,74 mmol), 58% d. Th.

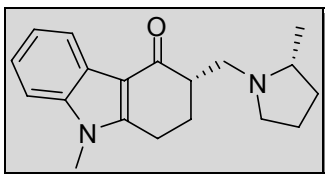
weißer Feststoff

 $C_{19}H_{24}N_2O$

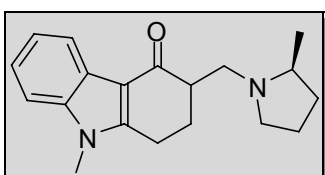
M = 296,41 g/mol

(R)-9-Methyl-3-(((R)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (72)**30,9 mg isoliert für Testung** $C_{19}H_{24}N_2O$

M = 296,41 g/mol

EI-MS (70 eV): m/z (rel. Int. [%]): 296 M^{+} (18); 98 (100) 1H -NMR (DMSO): identisch mit 75**(S)-9-Methyl-3-(((R)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (73)****39,5 mg isoliert für Testung** $C_{19}H_{24}N_2O$

M = 296,41 g/mol

EI-MS (70 eV): m/z (rel. Int. [%]): 296 M^{+} (19); 98 (100) 1H -NMR (DMSO): identisch mit 74**(S)-2-Methylpyrrolidine 74/75****Gesamtausbeute 74/75:**

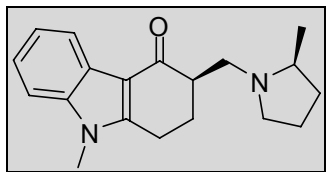
498 mg (1,68 mmol), 56% d. Th.

weißer Feststoff

 $C_{19}H_{24}N_2O$

M = 296,41 g/mol

(*R*)-9-Methyl-3-(((*S*)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on (74)



34,4 mg isoliert für Testung

C₁₉H₂₄N₂O M = 296,41 g/mol

EI-MS (70 eV): *m/z* (rel. Int. [%]): 297 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO, 600 MHz):

δ (ppm) = 7,99 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, C5-*H*); 7,54 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, C8-*H*); 7,23 (m, 1H, C7-*H*); 7,18 (m, 1H, C6-*H*); 3,72 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,13 (dt, 1H, *J* = 3,1 / 8,7 Hz, C5'-*H*); 3,02 (dt, 1H, *J* = 5,4 / 11,8 Hz, C1a-*H*); 2,95 (t, 1H, *J* = 5,4, C1b-*H*); 2,74 (t, 1H, *J* = 11,7 Hz, C10a-*H*); 2,56 (1H, C3-*H*); 2,46 (dd, 1H, *J* = 3,8 / 11,9 Hz, C10b-*H*); 2,33 (m, 1H, C2a-*H*); 2,28 (m, 1H, C2'-*H*); 2,01 (m, 1H, C5b'-*H*); 1,98 (m, 1H, C2b-*H*); 1,89 (m, 1H, C3a'-*H*); 1,67 (m, 2H, C4'-*H*₂); 1,32 (m, 1H, C3b'-*H*); 1,03 (d, 3H, *J* = 6,0 Hz, C2'-CH₃)

¹³C-NMR (DMSO, 600 MHz):

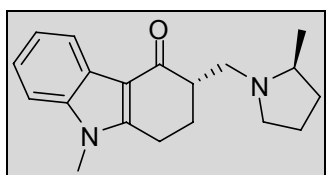
δ (ppm) = 194,02 (C4); 152,55 (C1a); 137,32 (C8a); 124,33 (C5a); 122,35 (C7); 121,86 (C6); 120,16 (C5); 110,82 (C4a); 110,10 (C8); 59,48 (C2'); 53,15 (C5'); 52,99 (C10); 44,99 (C3); 32,47 (C3'); 29,70 (C9); 26,13 (C2); 21,34 (C4'); 19,64 (C1); 19,06 (2'-CH₃)

CHN (C₁₉H₂₄N₂O):

ber.: C 76,99 H 8,16 N 9,45

gef.: C 77,15 H 8,33 N 9,37

(*S*)-9-Methyl-3-(((*S*)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on (75)



20,5 mg isoliert für Testung

C₁₉H₂₄N₂O M = 296,41 g/mol

EI-MS (70 eV): *m/z* (rel. Int. [%]): 297 [MH]⁺ (100)

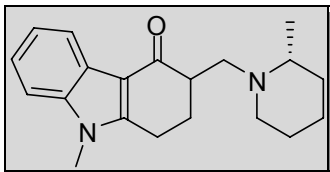
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,03-7,97 (m, 1H, C5-*H*); 7,55-7,49 (m, 1H, C8-*H*); 7,27-7,18 (m, 2H, C7-*H*, C6-*H*); 3,72 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,18-3,05 (m, 2H); 3,03-2,90 (m, 2H); 2,62-2,53 (m, 2H); 2,39-2,22 (m, 2H); 2,15-2,00 (m, 1H); 1,95-1,81 (m, 1H); 1,71-1,57 (m, 2H, C4'-*H*₂); 1,37-1,20 (m, 2H); 1,05 (d, 3H, *J* = 5,8 Hz, C2'-CH₃)

CHN (C₁₉H₂₄N₂O • 1/4 H₂O):

ber.: C 75,84 H 8,21 N 9,31

gef.: C 75,63 H 8,47 N 9,01

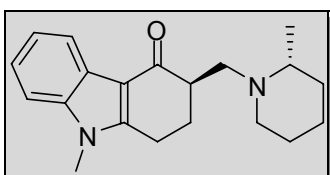
Methylpiperidin-Derivate 76-84**(R)-2-Methylpiperidine 76/77****Gesamtausbeute 76/77:**

522 mg (1.68 mmol), 56% d. Th.

weißer Feststoff

C₂₀H₂₆N₂O

M = 310,43 g/mol

(R)-9-Methyl-3-(((R)-2-methylpiperidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (76)**Ausbeute:**

66,3 mg (0,21 mmol)

12,7% der Gesamtausbeute

farblose Kristalle

Smp.:

160,2 – 162,3 °C

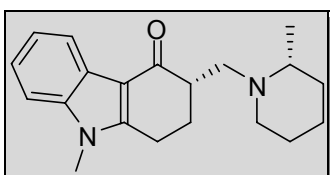
C₂₀H₂₆N₂O

M = 310,43 g/mol

CI-MS (NH₃):*m/z* (rel. Int. [%]): 311 [MH]⁺ (100)**¹H-NMR** (DMSO): identisch mit **79****CHN** (C₂₀H₂₆N₂O):

ber.: C 77,38 H 8,44 N 9,02

gef.: C 77,11 H 8,76 N 8,91

(S)-9-Methyl-3-(((R)-2-methylpiperidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (77)**Ausbeute:**

456 mg (1,47 mmol)

87,3% der Gesamtausbeute

farblose Kristalle

Smp.:

116,9 – 117,8 °C

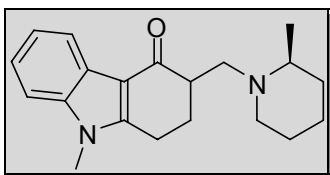
C₂₀H₂₆N₂O

M = 310,43 g/mol

CI-MS (NH₃):*m/z* (rel. Int. [%]): 311 [MH]⁺ (100)**¹H-NMR** (DMSO): identisch mit **78****CHN** (C₂₀H₂₆N₂O):

ber.: C 77,38 H 8,44 N 9,02

gef.: C 77,21 H 8,56 N 8,96

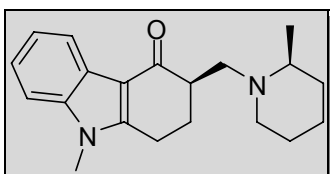
(S)-2-Methylpiperidine 78/79**Gesamtausbeute 78/79:**

567 mg (1.83 mmol), 61% d. Th.

weißer Feststoff

C₂₀H₂₆N₂O

M = 310,43 g/mol

(R)-9-Methyl-3-(((S)-2-methylpiperidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (78)**Ausbeute:**

497 mg (1,60 mmol)

87,3% der Gesamtausbeute

farblose Kristalle

Smp.:

117,3 – 118,1 °C

C₂₀H₂₆N₂O

M = 310,43 g/mol

CI-MS (NH₃):*m/z* (rel. Int. [%]): 311 [MH]⁺ (100)**¹H-NMR (DMSO, 400 MHz):**

δ (ppm) = 7,98 (m, 1H, C5-*H*); 7,51 (m, 1H, C8-*H*); 7,22 (m, 1H, C7-*H*); 7,17 (m, 1H, C6-*H*); 3,72 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,01 (m, 2H, C1-*H*₂); 2,93 (m, 1H, C6'-*a-H*); 2,72 (dd, 1H, *J* = 10,6 / 22,6 Hz, C10a-*H*); 2,60 (m, 1H, C3-*H*); 2,46 (m teilweise verdeckt, 1H, C10b-*H*); 2,31 (m, 1H, C2a-*H*); 2,21 (m, 1H, C2'-*H*); 1,98 (m, 1H, C2b-*H*); 1,92 (m, 1H, C6'-b-*H*); 1,61 (m, 1H, C4'-a-*H*); 1,58 (m, 1H, C3'-a-*H*); 1,55 (m, 1H, C5'-a-*H*); 1,41 (m, 1H, C5'-b-*H*); 1,28 (m, 1H, C4'-b-*H*); 1,23 (m, 1H, C3'-b-*H*); 1,00 (d, 2H, *J* = 6,1 Hz, C2'-CH₃)

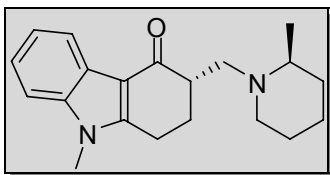
¹³C-NMR (DMSO, 400 MHz):

δ (ppm) = 194,35 (C4); 152,54 (C1a); 137,30 (C8a); 124,31 (C5a); 122,33 (C7); 121,84 (C6); 120,14 (C5); 110,93 (C4a); 110,08 (C8); 55,65 (C2'); 52,74 (C10); 51,72 (C6'); 42,44 (C3); 34,49 (C3'); 29,68 (C9); 26,42 (C2); 25,84 (C5'); 23,55 (C4'); 19,76 (C1); 19,16 (2'-CH₃)

CHN (C₂₀H₂₆N₂O):

ber.:	C 77,38	H 8,44	N 9,02
gef.:	C 77,01	H 8,66	N 8,97

(S)-9-Methyl-3-(((S)-2-methylpiperidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (79)



Ausbeute: 70,3 mg (0,23 mmol)
12,4% der Gesamtausbeute
farblose Kristalle

Smp.: 161,8 – 162,7 °C

C₂₀H₂₆N₂O M = 310,43 g/mol

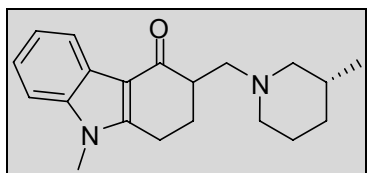
CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 311 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 7,99 (m, 1H, C5-*H*); 7,52 (m, 1H, C8-*H*); 7,21 (m, 2H, C7-*H*, C6-*H*); 3,73 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,01 (m, 2H, C1-*H*₂); 2,95 (m, 1H, C6'-*a-H*); 2,76 (m, 1H, C10a-*H*); 2,64 (m, 1H, C3-*H*); 2,55 (m teilweise verdeckt, 1H, C10b-*H*); 2,32 (m, 2H, C2a-*H*, C2'-*H*); 1,99 (m, 2H, C2b-*H*, C6'-*b-H*); 1,61 (m, 3H, C4'-*a-H*, C3'-*a-H*, C5'-*a-H*); 1,48 (m, 1H, C5'-*b-H*); 1,28 (m, 2H, C4'-*b-H*, C3'-*b-H*); 1,05 (d, 2H, *J* = 5,9 Hz, C2'-*CH*₃)

CHN (C₂₀H₂₆N₂O):

ber.:	C 77,38	H 8,44	N 9,02
gef.:	C 77,31	H 8,46	N 8,87

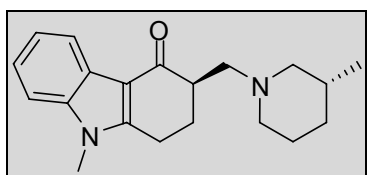
3-Methylpiperidine**(R)-3-Methylpiperidine 80/81****Gesamtausbeute 80/81:**

782 mg (2,52 mmol), 84% d. Th.

weißer Feststoff

C₂₀H₂₆N₂O

M = 310,43 g/mol

(R)-9-Methyl-3-(((R)-3-methylpiperidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (80)**ca. 100 mg isoliert für Analytik und Testung**

farblose Kristalle

Smp.: 132,1– 134,1°C**C₂₀H₂₆N₂O**

M = 310,43 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 311 [MH]⁺ (100)**¹H-NMR** (DMSO, 600 MHz):

δ (ppm) = 7,98 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, C5-*H*); 7,50 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, C8-*H*); 7,22 (m, 1H, C7-*H*); 7,17 (m, 1H, C6-*H*); 3,71 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,04 (td, 1H, *J* = 5,5 / 17,2 Hz, C1a-*H*); 2,94 (td, 1H, *J* = 5,3 / 17,1 Hz, C1b-*H*); 2,84 (m, 1H, 6'a-*H*); 2,67 (m, 1H, C2'a-*H*); 2,61 (m, 1H, C10a-*H*); 2,59 (m, 1H, C3-*H*); 2,41 (m, 1H, C10b-*H*); 2,28 (m, 1H, C2a-*H*); 1,98 (m, 1H, C2b-*H*); 1,72 (m, 1H, C6'b-*H*); 1,69 (m, 1H, C2'b-*H*); 1,62 (m, 1H, C4'a-*H*); 1,59 (m, 1H, C5'a-*H*); 1,55 (m, 1H, C3'-*H*); 1,47 (m, 1H, C5'b-*H*); 0,86 (m, 1H, C4'b-*H*); 0,82 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz, C3'-CH₃)

¹³C-NMR (DMSO, 600 MHz):

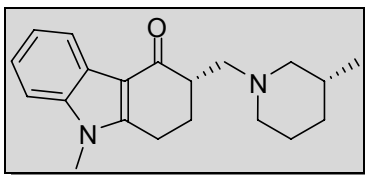
δ (ppm) = 194,09 (C4); 152,55 (C1a); 137,29 (C8a); 124,33 (C5a); 122,33 (C7); 121,83 (C6); 120,16 (C5); 110,90 (C4a); 110,07 (C8); 63,00 (C2'); 57,81 (C10); 52,50 (C6'); 43,59 (C3); 32,62 (C4'); 30,74 (C3'); 29,67 (C9); 26,43 (C2); 25,16 (C5'); 19,92 (C1); 19,57 (3'-CH₃)

CHN (C₂₀H₂₆N₂O • 1/4 MeOH):

ber.: C 76,38 H 8,55 N 8,80

gef.: C 76,04 H 8,63 N 8,53

(S)-9-Methyl-3-(((R)-3-methylpiperidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (81)



ca. 100 mg isoliert für Analytik und Testung

farblose Kristalle

Smp.: 124,4 – 126,1 °C

C₂₀H₂₆N₂O M = 310,43 g/mol

CI-MS (NH₃): m/z (rel. Int. [%]): 311 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO, 600 MHz):

δ (ppm) = 7,98 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, C5-*H*); 7,50 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, C8-*H*); 7,22 (m, 1H, C7-*H*); 7,17 (m, 1H, C6-*H*); 3,71 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,04 (td, 1H, *J* = 5,5 / 17,2 Hz, C1a-*H*); 2,94 (td, 1H, *J* = 5,3 / 17,1 Hz, C1b-*H*); 2,84 (m, 1H, 2'-a-*H*); 2,67 (m, 1H, 6'-a-*H*); 2,61 (m, 1H, C10a-*H*); 2,59 (m, 1H, C3-*H*); 2,41 (m, 1H, C10b-*H*); 2,28 (m, 1H, C2a-*H*); 1,98 (m, 1H, C2b-*H*); 1,95 (m, 2H, C6'-b-*H*); 1,62 (m, 1H, C4'-a-*H*); 1,59 (m, 1H, C5'-a-*H*); 1,55 (m, 1H, C3'-*H*); 1,47 (m, 1H, C5'-b-*H*); 1,43 (m, 1H, C2'-b-*H*); 0,86 (m, 1H, C4'-b-*H*); 0,84 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz, C3'-CH₃)

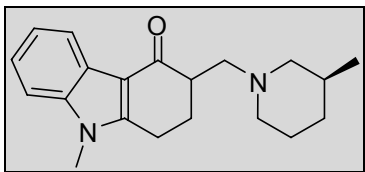
¹³C-NMR (DMSO, 600 MHz):

δ (ppm) = 194,05 (C4); 152,53 (C1a); 137,29 (C8a); 124,33 (C5a); 122,33 (C7); 121,83 (C6); 120,15 (C5); 110,90 (C4a); 110,07 (C8); 60,58 (C2'); 57,73 (C10); 54,99 (C6'); 43,58 (C3); 32,58 (C4'); 30,59 (C3'); 29,67 (C9); 26,43 (C2); 25,00 (C5'); 19,89 (C1); 19,48 (3'-CH₃)

CHN (C₂₀H₂₆N₂O • 1/2 H₂O):

ber.: C 75,20 H 8,52 N 8,77

gef.: C 74,89 H 8,47 N 8,87

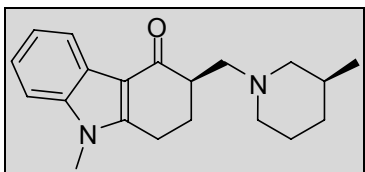
(S)-3-Methylpiperidine 82/83**Gesamtausbeute 82/83:**

698 mg (2,25 mmol), 75% d. Th.

weißer Feststoff

 $C_{20}H_{26}N_2O$

M = 310,43 g/mol

(R)-9-Methyl-3-(((S)-3-methylpiperidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (82)

ca. 100 mg isoliert für Analytik und Testung

farblose Kristalle

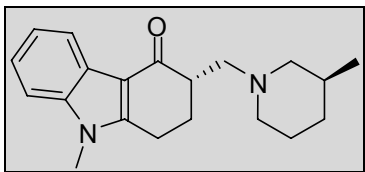
Smp.: 124,1 – 125,7°C $C_{20}H_{26}N_2O$

M = 310,43 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 311 [MH]⁺ (100)¹H-NMR (DMSO): identisch mit **81****CHN** (C₂₀H₂₆N₂O • 1/3 MeOH):

ber.: C 76,05 H 8,58 N 8,72

gef.: C 75,97 H 8,72 N 8,83

(S)-9-Methyl-3-(((S)-3-methylpiperidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (83)

ca. 100 mg isoliert für Analytik und Testung

farblose Kristalle

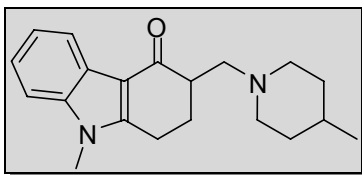
Smp.: 133,4 – 134,3 °C $C_{20}H_{26}N_2O$

M = 310,43 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 311 [MH]⁺ (100)¹H-NMR (DMSO): identisch mit **80****CHN** (C₂₀H₂₆N₂O • 1/3 H₂O):

ber.: C 75,91 H 8,49 N 8,85

gef.: C 75,71 H 8,46 N 8,67

4-Methylpiperidin**9-Methyl-3-((4-methylpiperidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-on (84)**

Ausbeute: 782 mg (2,52 mmol), 84% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 140,4 – 141,6 °C

C₂₀H₂₆N₂O M = 310,43 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 311 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,01-7,96 (m, 1H, C5-*H*); 7,54-7,49 (m, 1H, C8-*H*); 7,24-7,17 (m, 2H, C6-*H*, C7-*H*); 3,72 (s, 3H, C9-*H*₃); 3,13–3,89 (m, 3H); 3,76-3,68 (m, 1H); 3,66–3,54 (m, 2H); 2,47-2,39 (m, 1H); 2,33-2,26 (m, 1H); 2,09–1,88 (m, 2H); 1,76 (dd, 1H, *J* = 2,5 / 11,5 Hz); 1,64–1,54 (m, 2H); 1,36-1,28 (m, 1H); 1,22–1,03 (m, 2H); 0,88 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz, C4'-*CH*₃)

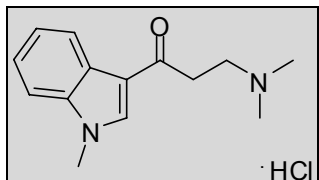
CHN (C₂₀H₂₆N₂O):

ber.: C 77,38 H 8,44 N 9,02

gef.: C 77,07 H 8,82 N 8,79

5.2.3.2 Darstellung der Indolylketonderivate 85-91

3-(Dimethylamino)-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)propan-1-on als Hydrochlorid (85)



Ausbeute: 472 mg (1,77 mmol), 59% d. Th.
beiger Feststoff

Smp.: 183,1 – 186,2 °C

C₁₄H₁₉ClN₂O M = 266,77 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int. [%]): 231 [MH]⁺ (100)

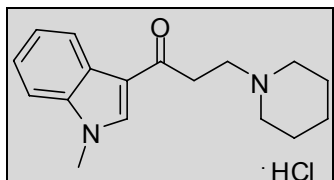
¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 10,17 (br s, 1H, 1''-*H*); 8,46 (s, 1H, C2-*H*); 8,19 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, C4-*H*); 7,58 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, C7-*H*); 7,29 (m, 2H, C6-*H*, C5-*H*); 3,90 (s, 3H, C8-*H*₃); 3,42 (m, 4H, C2'-*H*₂, C3'-*H*₂); 2,81 (s, 6H, N(CH₃)₂)

CHN (C₁₄H₁₉ClN₂O • 1/2 H₂O):

ber.:	C 60,97	H 7,31	N 10,16
gef.:	C 61,22	H 7,25	N 10,27

1-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-(piperidin-1-yl)propan-1-on als Hydrochlorid (86)



Ausbeute: 368 mg (1,20 mmol), 40% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 242,6 – 242,7 °C

C₁₇H₂₃ClN₂O M = 306,83 g/mol

ES-MS (AcN/TFA): *m/z* (rel. Int. [%]): 271 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz):

δ (ppm) = 10,26 (br s, 1H, 1''-*H*); 8,45 (s, 1H, C2-*H*); 8,17 (m, 1H, C4-*H*); 7,56 (m, 1H, C7-*H*); 7,27 (m, 2H, C6-*H*, C5-*H*); 3,88 (s, 3H, C8-*H*₃); 3,45 (m, 4H, C2''a-*H*, C6''a-*H*, C2'-*H*₂); 3,38 (m, 2H, C3'-*H*₂); 2,91 (m, 2H, C2''b-*H*, C6''b-*H*); 1,79 (m, 4H, C3''-*H*₂, C5''-*H*₂); 1,70 (m, 1H, C4''a-*H*); 1,39 (m, 1H, C4''b-*H*)

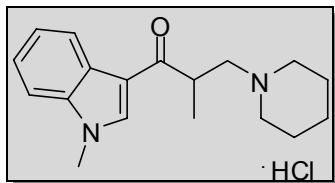
¹³C-NMR (DMSO, 400 MHz):

δ (ppm) = 190,55 (C1'); 138,01 (C2); 137,26 (C7a); 125,58 (C3a); 123,00 (C6); 122,29 (C5); 121,24 (C4); 114,50 (C3); 110,76 (C7); 52,12 (C2'', C6''); 51,31 (C3'); 33,27 (C8); 33,12 (C2'); 22,38 (C3'', C5''); 21,31 (C4'');

CHN (C₁₇H₂₃ClN₂O • 1,25 H₂O):

ber.:	C 62,00	H 7,80	N 8,51
gef.:	C 62,31	H 7,79	N 8,56

**2-Methyl-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-3-(piperidin-1-yl)propan-1-on
als Hydrochlorid (87)**



Ausbeute: 440 mg (1,37 mmol), 46% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 243,5 – 243,6 °C

C₁₈H₂₅ClN₂O M = 320,86 g/mol

ES-MS (DCM/MeOH + 10 mM NH₄Ac):

m/z (rel. Int. [%]): 285 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO, 600 MHz):

δ (ppm) = 10,31 (br s, 1H, 1''-H); 8,56 (s, 1H, C2-H); 8,20 (m, 1H, C4-H); 7,57 (m, 1H, C7-H); 7,30 (m, 1H, C6-H); 7,25 (m, 1H, C5-H); 3,97 (m, 1H, C2'-H); 3,89 (s, 3H, C8-H₃); 3,58 (m, 1H, C3'a-H); 3,40 (m, 1H, *C2''a-H); 3,27 (m, 1H, *C6''a-H); 3,08 (m, 1H, C3'b-H); 2,90 (m, 1H, *C2''b-H); 2,83 (m, 1H, *C6''b-H); 1,81 (m, 2H, *C3''-H₂); 1,73 (m, 2H, *C5''-H₂); 1,63 (m, 1H, C4''a-H); 1,33 (m, 1H, C4''b-H); 1,24 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz, C4'-H₃)

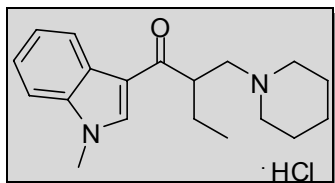
¹³C-NMR (DMSO, 600 MHz):

δ (ppm) = 194,92 (C1'); 138,28 (C2); 137,47 (C7a); 126,05 (C3a); 123,12 (C6); 122,35 (C5); 121,45 (C4); 113,1 (C3); 110,77 (C7); 57,48 (C3'); 53,14 (C*2''); 51,85 (C*6''); 37,27 (C2'); 33,36 (C8); 22,05 (C*3'', C*5''); 21,11 (C4''); 18,94 (C4');

CHN (C₁₈H₂₅ClN₂O):

ber.:	C 67,38	H 7,85	N 8,73
gef.:	C 67,01	H 8,04	N 8,57

**1-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-2-(piperidin-1-ylmethyl)butan-1-on
als Hydrochlorid (88)**



Ausbeute: 402 mg (1,20 mmol), 40% d. Th.
weißer Feststoff

Smp.: 174,8 – 175,9 °C

C₁₉H₂₇ClN₂O M = 334,88 g/mol

ES-MS (DCM/MeOH + 10 mM NH₄Ac):

m/z (rel. Int. [%]): 299 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO, 600 MHz):

δ (ppm) = 10,43 (br s, 1H, 1''-H); 8,58 (s, 1H, C2-H); 8,22 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, C4-H); 7,56 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, C7-H); 7,30 (m, 1H, C6-H); 7,25 (m, 1H, C5-H); 3,89 (s, 3H, C8-H₃); 3,85 (m, 1H, C2'-H); 3,57 (m, 1H, C3'a-H); 3,40 (m, 1H, *C2''a-H); 3,22 (m, 1H, *C6''a-H); 3,10 (m, 1H, C3'b-H); 2,89 (m, 1H, *C2''b-H); 2,80 (m, 1H, *C6''b-H); 1,80 (m, 2H, *C3''-H₂); 1,72 (m, 2H, *C5''-H₂); 1,66 (m, 2H, C4'-H₂); 1,61 (m, 1H, C4''a-H); 1,31 (m, 1H, C4''b-H); 0,84 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz, C5'-H₃)

¹³C-NMR (DMSO, 600 MHz):

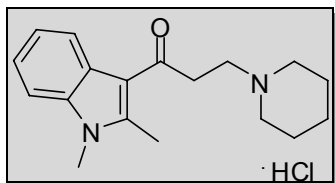
δ (ppm) = 194,45 (C1'); 138,38 (C2); 137,48 (C7a); 125,94 (C3a); 123,17 (C6); 122,38 (C5); 121,51 (C4); 114,47 (C3); 110,79 (C7); 56,17 (C3'); 53,05 (C*2''); 51,86 (C*6''); 43,47 (C2'); 33,39 (C8); 26,03 (C4'); 22,10 (C*3''); 22,04 (C*5''); 21,10 (C4''); 11,07 (C5');

CHN (C₁₉H₂₇ClN₂O • 3/4 H₂O):

ber.: C 65,50 H 8,25 N 8,04

gef.: C 65,73 H 8,14 N 7,91

1-(1,2-Dimethyl-1*H*-indol-3-yl)-3-(piperidin-1-yl)propan-1-on
als Hydrochlorid (89)



Ausbeute: 481 mg (1,50 mmol), 50% d. Th.
 weißer Feststoff

Smp.: 201,9 – 202,9 °C

C₁₈H₂₅ClN₂O M = 320,86 g/mol

ES-MS (AcN/TFA): m/z (rel. Int. [%]): 285 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

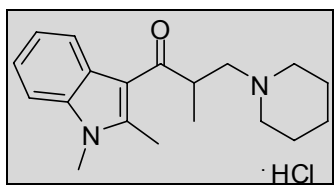
δ (ppm) = 7,96 (m, 1H, C4-*H*); 7,52 (m, 1H, C7-*H*); 7,21 (m, 2H, C6-*H*, C5-*H*); 3,72 (s, 3H, C8-*H*₃); 3,10 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, C3'-*H*₂); 2,73 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, C2'-*H*₂); 2,71 (s, 3H, C2-*CH*₃); 2,45 (m, 4H, C2''-*H*₂, C6''-*H*₂); 1,51 (m, 4H, C3''-*H*₂, C5''-*H*₂); 1,39 (m, 2H, C4''-*H*₂)

CHN (C₁₈H₂₅ClN₂O • 1/2 H₂O):

ber.: C 65,54 H 7,94 N 8,49

gef.: C 65,29 H 7,91 N 8,31

1-(1,2-Dimethyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(piperidin-1-ylmethyl)propan-1-on
als Hydrochlorid (90)



Ausbeute: 472 mg (1,41 mmol), 47% d. Th.

weißer Feststoff

Smp.: 237,5 – 238,0 °C

C₁₉H₂₇ClN₂O M = 334,88 g/mol

+p ESI MS: *m/z* (rel. Int. [%]): 299 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

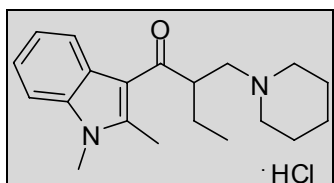
δ (ppm) = 7,99 (m, 1H, C4-*H*); 7,59 (m, 1H, C7-*H*); 7,26 (m, 1H, C6-*H*, C5-*H*); 3,91 (m, 1H, C2'-*H*); 3,76 (s, 3H, C8-*H*₃); 3,69 (m, 1H, C3'-*a-H*); 3,45 (m, 1H, *C2''-*a-H*); 3,29 (m, 1H, *C6''-*a-H*); 3,08 (m, 1H, *C3'-*b-H*); 2,92 (m, 2H, *C2''-*b-H*); 2,77 (s, 3H, C2-*CH*₃); 1,68 (m, 5H, C4''-*a-H*); 1,36 (m, 1H, C3''-*H*₂, C4''-*b-H*, C5''-*H*₂); 1,22 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz, C4'-*H*₃)

CHN (C₁₉H₂₇ClN₂O • 1/2 H₂O):

ber.: C 66,36 H 8,21 N 8,15

gef.: C 66,28 H 8,12 N 7,97

1-(1,2-Dimethyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(piperidin-1-ylmethyl)butan-1-on
als Hydrochlorid (91)



Ausbeute: 513 mg (1,47 mmol), 49% d. Th.

weißer Feststoff

Smp.: 190,4 – 192,4 °C

C₂₀H₂₉ClN₂O M = 348,91 g/mol

ES-MS (DCM/MeOH + 10 mM NH₄Ac):

m/z (rel. Int. [%]): 313 [MH]⁺ (100)

¹H-NMR (DMSO):

δ (ppm) = 8,03 (m, 1H, C4-*H*); 7,59 (m, 1H, C7-*H*); 7,25 (m, 1H, C6-*H*, C5-*H*); 3,93 (m, 1H, C2'-*H*); 3,83 – 3,68 (m, 4H, C8-*H*₃, C3'-*a-H*); 3,50 (m, 1H, *C2''-*a-H*); 3,27 – 3,06 (m, 2H, *C6''-*a-H*, *C3'-*b-H*); 2,98 (m, 1H, *C2''-*b-H*); 2,82 (m, 1H, *C6''-*b-H*); 2,77 (s, 3H, C2-*CH*₃); 1,87 – 1,47 (m, 7H, C3''-*H*₂, C5''-*H*₂, C4'-*H*₂, C4''-*a-H*); 1,36 (m, 1H, C4''-*b-H*); 0,88 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz, C5'-*H*₃)

CHN (C₂₀H₂₉ClN₂O • 1/3 H₂O):

ber.: C 67,68 H 8,43 N 7,89

gef.: C 66,64 H 8,38 N 7,73

5.3 Chromatographie

5.3.1 HPLC-Analytik zur Bestimmung des Mengenverhältnisses der Diastereomere 78/79

HPLC-Anlage: Agilent 1100

Methode:

Säule: Phenomenex Luna C18, 4,6 mm x 150 mm, 5 µm
Säulentemperatur: 25 °C
Flussrate: 1 ml/min
Fließmittel A: H₂O (0,0059% TFA)
Fließmittel B: CH₃CN
Gradient: 0 min 18% B, 25 min 18% B, 40 min 90% B
Injektionsvolumen: 3 µl
Detektion: DAD 190-800 nm
Software: ChemStation für LC 3D Rev. A.10.01

5.3.2 Gaschromatographie

Gaschromatograph: HP 5890 Series II

Methode:

Injektor: Split 1:30, 250 °C
Injektionsvolumen: 0,5 µl
Säule: FS-Lipodex E, 50m x 0,25mm ID (MN20284-6), Octakis-(2,6-di-O-pentyl-3-butyryl)-γ-cyclodextrin, T_{max} 200/220 °C, Katalog-Nr.: 723369 (Macherey-Nagel, Düren)
Trärgas: Helium 5.0, 0,9 ml/min
Temperaturprofil: 110 °C für 20 min → Steigerung auf 200 °C mit 15 °C pro Minute; 10 min bei 200 °C halten
Detektor: FID, 250 °C

Probenaufbereitung für chirale GC

0,1 - 1 mg Probe werden in 100 µl Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 100 µl Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) wird der Reaktionsansatz 2 Stunden bei 60 °C erhitzt und 10 µl unverdünnt in den Gaschromatographen injiziert.

5.4 Kristallographische Daten

5.4.1 Kristallographische Daten von 78

(*R*)-9-Methyl-3-(((*S*)-2-methylpiperidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on



Table 1. Crystal data and structure refinement for 78.

Crystal Data ;

Empirical formula ;C₂₀H₂₆N₂O

Formula weight ;310.43

Crystal size ;0.480 x 0.030 x 0.030 mm

Crystal description ;needle

Crystal colour ;colourless

Crystal system;Monoclinic

Space group ;P 2₁

Unit cell dimensions ; a = 7.55330(10) Å alpha = 90°
 ; b = 35.4702(4) Å beta = 98.5210(10)°
 ; c = 13.4052(2) Å gamma = 90°

Volume ;3551.84(8) Å³

Z, Calculated density ;8, 1.161 Mg/m³

Absorption coefficient ;0.555 mm⁻¹

F(000) ;1344

Data Collection ;

Measurement device type ;Oxford Diffraction Gemini Ultra

Measuremnet method ;omega-scan

Temperature ;123 K

Wavelength ;1.54184 Å

Monochromator ; graphite

Theta range for data collection ;2.49° to 62.24°

Index ranges ; -8 ≤ h ≤ +8, -40 ≤ k ≤ +40, -15 ≤ l ≤ +15

Reflections collected / unique ;51227 / 10959 [R(int) = 0.0396]

Reflections greater I > 2 σ(I);9387

Absorption correction ;Semi-empirical from equivalents

Max. and min. transmission ;1.00000 and 0.47516

Refinement ;

Refinement method ;Full-matrix least-squares on F²

Data / restraints / parameters ;10959 / 1 / 1141

Goodness-of-fit on F² ;0.982

Final R indices [I > 2 σ(I)] ;R₁ = 0.0377, wR₂ = 0.0872

R indices (all data) ;R₁ = 0.0445, wR₂ = 0.0910

Absolute structure parameter ;-0.08(15)

Largest diff. peak and hole ;0.170 and -0.184 e·Å⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 78.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

Atom ;x ;y ;z ;U(eq)

O(1);9678(2);2258(1);2829(1);34(1)	O(3);4950(2);4700(1);610(1);32(1)
N(1);12546(2);2567(1);5975(1);33(1)	N(5);2877(2);3513(1);-274(1);28(1)
N(2);9377(3);1086(1);3338(1);40(1)	N(6);6055(2);4484(1);3747(1);32(1)
C(1);11542(3);2791(1);4408(2);29(1)	C(41);3157(3);4112(1);-836(2);27(1)
C(2);11223(3);3072(1);3674(2);32(1)	C(42);2968(3);4396(1);-1570(2);30(1)
C(3);11805(3);3434(1);3909(2);36(1)	C(43);2146(3);4309(1);-2533(2);35(1)
C(4);12720(3);3522(1);4859(2);40(1)	C(44);1529(3);3947(1);-2789(2);37(1)
C(5);13045(3);3251(1);5609(2);38(1)	C(45);1714(3);3660(1);-2085(2);33(1)
C(6);12426(3);2888(1);5374(2);31(1)	C(46);2529(3);3745(1);-1114(2);29(1)
C(7);13301(3);2559(1);7037(2);40(1)	C(47);2466(3);3114(1);-270(2);37(1)
C(8);11788(3);2272(1);5418(2);30(1)	C(48);3682(3);3722(1);520(2);27(1)
C(9);11143(3);2395(1);4447(2);28(1)	C(49);3889(3);4090(1);221(2);26(1)
C(10);10232(3);2146(1);3691(2);29(1)	C(50);4749(3);4376(1);890(2);26(1)
C(11);9913(3);1744(1);4030(2);33(1)	C(51);5451(3);4248(1);1964(2);29(1)
C(12);11305(3);1609(1);4898(2);38(1)	C(52);4423(3);3909(1);2294(2);30(1)
C(13);11615(4);1882(1);5788(2);37(1)	C(53);4273(3);3579(1);1558(2);30(1)
C(14);9761(4);1480(1);3118(2);42(1)	C(54);5389(3);4578(1);2694(2);34(1)
C(15);7604(5);1057(1);3624(4);78(1)	C(55);8013(3);4464(1);3881(2);43(1)
C(16);7185(7);654(1);3915(4);115(2)	C(56);8790(3);4346(1);4947(2);43(1)
C(17);7231(6);397(1);2990(4);96(2)	C(57);8211(4);4620(1);5701(2);48(1)
C(18);9063(6);436(1);2696(3);72(1)	C(58);6210(4);4650(1);5536(2);54(1)
C(19);9535(6);841(1);2472(2);68(1)	C(59);5416(4);4752(1);4457(2);45(1)
C(20);11356(8);861(1);2178(5);140(2)	C(60);3392(4);4752(1);4365(2);68(1)
O(2);5053(2);1742(1);4022(1);35(1)	O(4);10281(2);4237(1);1953(1);32(1)
N(3);7239(2);2908(1);5056(1);29(1)	N(7);7502(2);3915(1);-1209(1);31(1)
N(4);4014(2);1983(1);919(1);31(1)	N(8);10426(2);5401(1);1540(1);36(1)
C(21);6788(3);2310(1);5564(2);27(1)	C(61);8612(3);3691(1);349(2);28(1)
C(22);6901(3);2019(1);6269(2);32(1)	C(62);8967(3);3416(1);1096(2);33(1)
C(23);7693(3);2089(1);7248(2);34(1)	C(63);8410(3);3049(1);862(2);38(1)
C(24);8370(3);2445(1);7543(2);36(1)	C(64);7508(3);2959(1);-97(2);42(1)
C(25);8270(3);2738(1);6868(2);32(1)	C(65);7152(3);3224(1);-843(2);39(1)
C(26);7481(3);2668(1);5882(2);29(1)	C(66);7715(3);3591(1);-613(2);30(1)
C(27);7743(3);3303(1);5088(2);35(1)	C(67);6693(3);3921(1);-2261(2);39(1)
C(28);6430(3);2712(1);4237(2);27(1)	C(68);8228(3);4215(1);-647(2);30(1)
C(29);6124(3);2346(1);4506(2);27(1)	C(69);8921(3);4093(1);313(2);27(1)
C(30);5399(3);2065(1);3776(2);28(1)	C(70);9657(3);4348(1);1101(2);28(1)
C(31);5210(3);2188(1);2669(2);29(1)	C(71);9485(3);4767(1);842(2);31(1)
C(32);4718(3);2604(1);2542(2);32(1)	C(72);9562(3);4840(1);-277(2);37(1)
C(33);6012(3);2866(1);3198(2);34(1)	C(73);8197(3);4612(1);-986(2);35(1)
C(34);3885(3);1937(1);2001(2);32(1)	C(74);10877(3);4998(1);1517(2);34(1)
C(35);5554(3);1765(1);693(2);40(1)	C(75);9231(4);5448(1);2291(2);52(1)
C(36);5861(3);1805(1);-392(2);42(1)	C(76);8608(5);5855(1);2362(3);68(1)
C(37);4195(3);1685(1);-1097(2);42(1)	C(77);10203(5);6106(1);2633(3);66(1)
C(38);2597(3);1900(1);-840(2);42(1)	C(78);11481(5);6052(1);1884(3);58(1)
C(39);2365(3);1860(1);273(2);34(1)	C(79);12032(4);5638(1);1780(2);49(1)
C(40);758(3);2097(1);452(2);42(1)	C(80);13213(5);5614(1);950(3);77(1)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for 78.

O(1)-C(10);1.235(3)	N(6)-C(59);1.477(3)	C(10)-C(11);1.526(3)
O(2)-C(30);1.230(3)	N(6)-C(55);1.465(3)	C(11)-C(12);1.525(3)
O(3)-C(50);1.226(3)	N(6)-C(54);1.465(3)	C(11)-C(14);1.531(3)
O(4)-C(70);1.233(3)	N(7)-C(68);1.370(3)	C(12)-C(13);1.527(3)
N(1)-C(7);1.453(3)	N(7)-C(66);1.395(3)	C(15)-C(16);1.526(5)
N(1)-C(6);1.390(3)	N(7)-C(67);1.452(3)	C(16)-C(17);1.544(7)
N(1)-C(8);1.364(3)	N(8)-C(74);1.474(3)	C(17)-C(18);1.500(6)
N(2)-C(15);1.451(5)	N(8)-C(75);1.458(3)	C(18)-C(19);1.522(4)
N(2)-C(19);1.468(3)	N(8)-C(79);1.472(3)	C(19)-C(20);1.488(8)
N(2)-C(14);1.467(3)	C(1)-C(9);1.441(3)	C(2)-H(2);0.93(2)
N(3)-C(28);1.365(3)	C(1)-C(2);1.395(3)	C(3)-H(3);1.02(3)
N(3)-C(27);1.449(3)	C(1)-C(6);1.408(3)	C(4)-H(4);1.00(2)
N(3)-C(26);1.389(3)	C(2)-C(3);1.380(3)	C(5)-H(5);1.00(2)
N(4)-C(35);1.464(3)	C(3)-C(4);1.392(3)	C(7)-H(7C);0.9800
N(4)-C(39);1.473(3)	C(4)-C(5);1.385(3)	C(7)-H(7A);0.9800
N(4)-C(34);1.477(3)	C(5)-C(6);1.389(3)	C(7)-H(7B);0.9800
N(5)-C(48);1.364(3)	C(8)-C(13);1.482(3)	C(11)-H(11);0.94(2)
N(5)-C(46);1.388(3)	C(8)-C(9);1.391(3)	C(12)-H(12A);0.93(2)
N(5)-C(47);1.452(3)	C(9)-C(10);1.440(3)	C(12)-H(12B);1.02(2)

C(13)-H(13A);1.00(2)	C(57)-C(58);1.498(4)	C(7)-N(1)-C(8);126.36(18)
C(13)-H(13B);0.93(3)	C(58)-C(59);1.525(4)	C(14)-N(2)-C(15);109.8(2)
C(14)-H(14B);1.03(3)	C(59)-C(60);1.515(4)	C(14)-N(2)-C(19);111.3(2)
C(14)-H(14A);0.97(2)	C(42)-H(42);0.96(2)	C(15)-N(2)-C(19);110.7(3)
C(15)-H(15B);1.17(5)	C(43)-H(43);1.03(3)	C(26)-N(3)-C(28);108.59(17)
C(15)-H(15A);0.94(4)	C(44)-H(44);1.00(3)	C(27)-N(3)-C(28);126.90(18)
C(16)-H(16A);0.9900	C(45)-H(45);0.96(2)	C(26)-N(3)-C(27);124.50(17)
C(16)-H(16B);0.9900	C(47)-H(47A);0.9800	C(34)-N(4)-C(39);111.84(16)
C(17)-H(17A);0.9900	C(47)-H(47B);0.9800	C(35)-N(4)-C(39);110.60(17)
C(17)-H(17B);0.9900	C(47)-H(47C);0.9800	C(34)-N(4)-C(35);108.41(16)
C(18)-H(18A);0.98(4)	C(51)-H(51);0.97(2)	C(46)-N(5)-C(48);108.66(16)
C(18)-H(18B);1.10(4)	C(52)-H(52A);1.04(2)	C(47)-N(5)-C(48);126.74(17)
C(19)-H(19);1.06(4)	C(52)-H(52B);1.04(2)	C(46)-N(5)-C(47);124.59(17)
C(20)-H(20A);0.9800	C(53)-H(53A);1.00(2)	C(55)-N(6)-C(59);111.84(19)
C(20)-H(20B);0.9800	C(53)-H(53B);0.99(2)	C(54)-N(6)-C(59);112.11(17)
C(20)-H(20C);0.9800	C(54)-H(54B);1.06(3)	C(54)-N(6)-C(55);108.95(17)
C(21)-C(29);1.438(3)	C(54)-H(54A);0.99(2)	C(67)-N(7)-C(68);126.85(18)
C(21)-C(22);1.395(3)	C(55)-H(55A);1.09(3)	C(66)-N(7)-C(68);108.81(16)
C(21)-C(26);1.413(3)	C(55)-H(55B);1.09(3)	C(66)-N(7)-C(67);124.31(18)
C(22)-C(23);1.383(3)	C(56)-H(56B);0.99(3)	C(74)-N(8)-C(79);111.98(17)
C(23)-C(24);1.396(3)	C(56)-H(56A);1.00(3)	C(75)-N(8)-C(79);111.01(19)
C(24)-C(25);1.375(3)	C(57)-H(57A);1.02(3)	C(74)-N(8)-C(75);107.06(17)
C(25)-C(26);1.389(3)	C(57)-H(57B);0.98(3)	C(2)-C(1)-C(9);134.9(2)
C(28)-C(33);1.486(3)	C(58)-H(58A);1.00(3)	C(6)-C(1)-C(9);106.12(18)
C(28)-C(29);1.377(3)	C(58)-H(58B);0.94(3)	C(2)-C(1)-C(6);118.9(2)
C(29)-C(30);1.446(3)	C(59)-H(59);1.05(3)	C(1)-C(2)-C(3);119.2(2)
C(30)-C(31);1.532(3)	C(60)-H(60A);0.9800	C(2)-C(3)-C(4);121.0(2)
C(31)-C(34);1.526(3)	C(60)-H(60B);0.9800	C(3)-C(4)-C(5);121.3(2)
C(31)-C(32);1.527(3)	C(60)-H(60C);0.9800	C(4)-C(5)-C(6);117.4(2)
C(32)-C(33);1.529(3)	C(61)-C(62);1.396(3)	N(1)-C(6)-C(1);108.37(18)
C(35)-C(36);1.512(3)	C(61)-C(66);1.411(3)	C(1)-C(6)-C(5);122.1(2)
C(36)-C(37);1.518(3)	C(61)-C(69);1.447(3)	N(1)-C(6)-C(5);129.5(2)
C(37)-C(38);1.509(3)	C(62)-C(63);1.388(3)	C(9)-C(8)-C(13);124.8(2)
C(38)-C(39);1.533(3)	C(63)-C(64);1.400(4)	N(1)-C(8)-C(13);125.84(19)
C(39)-C(40);1.523(3)	C(64)-C(65);1.370(4)	N(1)-C(8)-C(9);109.35(18)
C(22)-H(22);0.94(2)	C(65)-C(66);1.390(3)	C(1)-C(9)-C(10);130.81(19)
C(23)-H(23);0.96(3)	C(68)-C(69);1.384(3)	C(1)-C(9)-C(8);107.12(18)
C(24)-H(24);1.02(3)	C(68)-C(73);1.477(3)	C(8)-C(9)-C(10);122.05(19)
C(25)-H(25);0.93(2)	C(69)-C(70);1.438(3)	O(1)-C(10)-C(11);122.14(19)
C(27)-H(27C);0.9800	C(70)-C(71);1.528(3)	O(1)-C(10)-C(9);121.47(19)
C(27)-H(27B);0.9800	C(71)-C(72);1.531(3)	C(9)-C(10)-C(11);116.33(18)
C(27)-H(27A);0.9800	C(71)-C(74);1.520(3)	C(10)-C(11)-C(12);113.50(19)
C(31)-H(31);0.96(2)	C(72)-C(73);1.527(3)	C(12)-C(11)-C(14);112.31(19)
C(32)-H(32A);0.94(3)	C(75)-C(76);1.524(4)	C(10)-C(11)-C(14);109.23(18)
C(32)-H(32B);1.03(2)	C(76)-C(77);1.499(5)	C(11)-C(12)-C(13);114.0(2)
C(33)-H(33A);0.98(3)	C(77)-C(78);1.505(5)	C(8)-C(13)-C(12);109.92(19)
C(33)-H(33B);0.90(3)	C(78)-C(79);1.536(3)	N(2)-C(14)-C(11);114.5(2)
C(34)-H(34B);0.97(2)	C(79)-C(80);1.528(5)	N(2)-C(15)-C(16);111.7(3)
C(34)-H(34A);1.01(2)	C(62)-H(62);1.04(2)	C(15)-C(16)-C(17);108.5(4)
C(35)-H(35A);0.95(3)	C(63)-H(63);1.02(2)	C(16)-C(17)-C(18);106.7(4)
C(35)-H(35B);1.01(2)	C(64)-H(64);0.91(3)	C(17)-C(18)-C(19);113.1(3)
C(36)-H(36B);0.96(2)	C(65)-H(65);1.04(3)	N(2)-C(19)-C(18);110.7(3)
C(36)-H(36A);0.96(3)	C(67)-H(67A);0.9800	N(2)-C(19)-C(20);111.6(3)
C(37)-H(37B);0.90(2)	C(67)-H(67B);0.9800	C(18)-C(19)-C(20);110.4(3)
C(37)-H(37A);0.98(3)	C(67)-H(67C);0.9800	C(1)-C(2)-H(2);117.7(14)
C(38)-H(38A);1.04(3)	C(71)-H(71);0.97(2)	C(3)-C(2)-H(2);123.1(14)
C(38)-H(38B);1.00(2)	C(72)-H(72A);0.98(2)	C(2)-C(3)-H(3);117.5(14)
C(39)-H(39);1.01(2)	C(72)-H(72B);1.02(2)	C(4)-C(3)-H(3);121.4(14)
C(40)-H(40C);0.9800	C(73)-H(73A);0.98(2)	C(3)-C(4)-H(4);120.6(13)
C(40)-H(40A);0.9800	C(73)-H(73B);1.01(2)	C(5)-C(4)-H(4);118.0(13)
C(40)-H(40B);0.9800	C(74)-H(74A);0.98(2)	C(4)-C(5)-H(5);124.8(12)
C(41)-C(46);1.417(3)	C(74)-H(74B);0.98(2)	C(6)-C(5)-H(5);117.8(12)
C(41)-C(42);1.399(3)	C(75)-H(75A);1.11(3)	H(7A)-C(7)-H(7C);110.00
C(41)-C(49);1.444(3)	C(75)-H(75B);0.95(3)	H(7B)-C(7)-H(7C);110.00
C(42)-C(43);1.382(3)	C(76)-H(76A);0.97(3)	N(1)-C(7)-H(7B);109.00
C(43)-C(44);1.394(3)	C(76)-H(76B);1.11(4)	N(1)-C(7)-H(7C);109.00
C(44)-C(45);1.382(3)	C(77)-H(77A);1.04(4)	N(1)-C(7)-H(7A);109.00
C(45)-C(46);1.388(3)	C(77)-H(77B);1.03(4)	H(7A)-C(7)-H(7B);109.00
C(48)-C(49);1.379(3)	C(78)-H(78A);1.04(3)	C(12)-C(11)-H(11);107.4(13)
C(48)-C(53);1.486(3)	C(78)-H(78B);1.01(4)	C(14)-C(11)-H(11);110.1(13)
C(49)-C(50);1.445(3)	C(79)-H(79);1.03(3)	C(10)-C(11)-H(11);103.9(13)
C(50)-C(51);1.528(3)	C(80)-H(80A);0.9800	C(11)-C(12)-H(12B);107.1(13)
C(51)-C(52);1.531(3)	C(80)-H(80B);0.9800	C(13)-C(12)-H(12B);109.4(13)
C(51)-C(54);1.530(3)	C(80)-H(80C);0.9800	H(12A)-C(12)-H(12B);103.1(19)
C(52)-C(53);1.524(3)		C(11)-C(12)-H(12A);110.1(14)
C(55)-C(56);1.522(3)		C(13)-C(12)-H(12A);112.5(14)
C(56)-C(57);1.514(4)	C(6)-N(1)-C(7);124.58(18)	C(8)-C(13)-H(13B);108.5(16)
	C(6)-N(1)-C(8);109.02(17)	

C(12)-C(13)-H(13B);111.2(16)
 H(13A)-C(13)-H(13B);106(2)
 C(8)-C(13)-H(13A);109.0(13)
 C(12)-C(13)-H(13A);112.0(13)
 C(11)-C(14)-H(14A);108.6(13)
 H(14A)-C(14)-H(14B);105(2)
 C(11)-C(14)-H(14B);115.1(16)
 N(2)-C(14)-H(14A);104.1(13)
 N(2)-C(14)-H(14B);108.5(16)
 C(16)-C(15)-H(15A);109(2)
 N(2)-C(15)-H(15A);108(2)
 H(15A)-C(15)-H(15B);113(3)
 C(16)-C(15)-H(15B);109(3)
 N(2)-C(15)-H(15B);106(3)
 C(15)-C(16)-H(16A);110.00
 C(17)-C(16)-H(16B);110.00
 C(15)-C(16)-H(16B);110.00
 H(16A)-C(16)-H(16B);108.00
 C(17)-C(16)-H(16A);110.00
 C(18)-C(17)-H(17B);110.00
 C(16)-C(17)-H(17B);110.00
 C(18)-C(17)-H(17A);110.00
 C(16)-C(17)-H(17A);110.00
 H(17A)-C(17)-H(17B);109.00
 C(17)-C(18)-H(18A);113(2)
 H(18A)-C(18)-H(18B);103(3)
 C(17)-C(18)-H(18B);115(2)
 C(19)-C(18)-H(18A);109(2)
 C(19)-C(18)-H(18B);104(2)
 C(18)-C(19)-H(19);106(2)
 C(20)-C(19)-H(19);109(2)
 N(2)-C(19)-H(19);109(2)
 H(20B)-C(20)-H(20C);110.00
 H(20A)-C(20)-H(20B);109.00
 H(20A)-C(20)-H(20C);110.00
 C(19)-C(20)-H(20B);109.00
 C(19)-C(20)-H(20C);109.00
 C(19)-C(20)-H(20A);109.00
 C(22)-C(21)-C(26);118.59(19)
 C(22)-C(21)-C(29);135.2(2)
 C(26)-C(21)-C(29);106.19(18)
 C(21)-C(22)-C(23);118.9(2)
 C(22)-C(23)-C(24);121.4(2)
 C(23)-C(24)-C(25);121.1(2)
 C(24)-C(25)-C(26);117.6(2)
 C(21)-C(26)-C(25);122.5(2)
 N(3)-C(26)-C(21);108.13(17)
 N(3)-C(26)-C(25);129.4(2)
 N(3)-C(28)-C(33);125.01(19)
 C(29)-C(28)-C(33);124.87(19)
 N(3)-C(28)-C(29);110.07(18)
 C(21)-C(29)-C(30);130.51(19)
 C(21)-C(29)-C(28);107.03(18)
 C(28)-C(29)-C(30);122.26(18)
 O(2)-C(30)-C(31);122.06(18)
 C(29)-C(30)-C(31);115.58(18)
 O(2)-C(30)-C(29);122.23(18)
 C(30)-C(31)-C(32);111.66(17)
 C(30)-C(31)-C(34);111.21(18)
 C(32)-C(31)-C(34);111.76(18)
 C(31)-C(32)-C(33);113.53(18)
 C(28)-C(33)-C(32);110.19(19)
 N(4)-C(34)-C(31);112.32(18)
 N(4)-C(35)-C(36);112.91(19)
 C(35)-C(36)-C(37);109.95(19)
 C(36)-C(37)-C(38);109.5(2)
 C(37)-C(38)-C(39);112.8(2)
 N(4)-C(39)-C(40);111.67(17)
 N(4)-C(39)-C(38);109.65(18)
 C(38)-C(39)-C(40);108.17(18)
 C(21)-C(22)-H(22);119.0(14)
 C(23)-C(22)-H(22);121.9(14)
 C(22)-C(23)-H(23);115.6(15)
 C(24)-C(23)-H(23);122.8(15)
 C(23)-C(24)-H(24);115.3(14)
 C(25)-C(24)-H(24);123.5(14)
 C(26)-C(25)-H(25);121.5(12)

C(24)-C(25)-H(25);121.0(12)
 N(3)-C(27)-H(27B);110.00
 H(27A)-C(27)-H(27B);109.00
 H(27A)-C(27)-H(27C);110.00
 N(3)-C(27)-H(27C);109.00
 H(27B)-C(27)-H(27C);109.00
 N(3)-C(27)-H(27A);109.00
 C(30)-C(31)-H(31);102.3(12)
 C(34)-C(31)-H(31);111.6(12)
 C(32)-C(31)-H(31);108.0(11)
 C(31)-C(32)-H(32A);106.5(15)
 C(31)-C(32)-H(32B);106.4(12)
 H(32A)-C(32)-H(32B);106.5(18)
 C(33)-C(32)-H(32A);111.2(15)
 C(33)-C(32)-H(32B);112.3(12)
 C(32)-C(33)-H(33A);107.9(15)
 C(32)-C(33)-H(33B);108.6(18)
 H(33A)-C(33)-H(33B);116(2)
 C(28)-C(33)-H(33B);105.8(16)
 C(28)-C(33)-H(33A);108.3(15)
 N(4)-C(34)-H(34A);109.6(11)
 C(31)-C(34)-H(34B);109.9(14)
 H(34A)-C(34)-H(34B);101.8(18)
 N(4)-C(34)-H(34B);112.5(14)
 C(31)-C(34)-H(34A);110.2(12)
 N(4)-C(35)-H(35A);112.1(18)
 C(36)-C(35)-H(35A);104.4(16)
 H(35A)-C(35)-H(35B);109(2)
 C(36)-C(35)-H(35B);108.5(13)
 N(4)-C(35)-H(35B);109.4(13)
 C(35)-C(36)-H(36B);109.9(13)
 C(37)-C(36)-H(36B);105.5(13)
 H(36A)-C(36)-H(36B);109(2)
 C(35)-C(36)-H(36A);110.0(16)
 C(37)-C(36)-H(36A);112.5(16)
 C(36)-C(37)-H(37B);109.7(15)
 C(38)-C(37)-H(37B);107.6(15)
 C(36)-C(37)-H(37A);112.5(18)
 C(38)-C(37)-H(37A);110.1(17)
 H(37A)-C(37)-H(37B);107(2)
 H(38A)-C(38)-H(38B);110(2)
 C(39)-C(38)-H(38A);105.8(16)
 C(39)-C(38)-H(38B);105.4(14)
 C(37)-C(38)-H(38A);111.1(16)
 C(37)-C(38)-H(38B);111.3(13)
 C(38)-C(39)-H(39);108.0(13)
 C(40)-C(39)-H(39);110.5(13)
 N(4)-C(39)-H(39);108.8(13)
 C(39)-C(40)-H(40C);109.00
 H(40B)-C(40)-H(40C);109.00
 H(40A)-C(40)-H(40B);109.00
 C(39)-C(40)-H(40A);109.00
 C(39)-C(40)-H(40B);110.00
 H(40A)-C(40)-H(40C);109.00
 C(42)-C(41)-C(46);118.71(19)
 C(42)-C(41)-C(49);135.6(2)
 C(46)-C(41)-C(49);105.74(18)
 C(41)-C(42)-C(43);118.8(2)
 C(42)-C(43)-C(44);121.5(2)
 C(43)-C(44)-C(45);121.0(2)
 C(44)-C(45)-C(46);117.7(2)
 N(5)-C(46)-C(41);108.41(17)
 N(5)-C(46)-C(45);129.4(2)
 C(41)-C(46)-C(45);122.2(2)
 N(5)-C(48)-C(49);110.04(17)
 N(5)-C(48)-C(53);125.64(18)
 C(49)-C(48)-C(53);124.32(19)
 C(41)-C(49)-C(50);129.92(19)
 C(41)-C(49)-C(48);107.15(18)
 C(48)-C(49)-C(50);122.91(19)
 O(3)-C(50)-C(51);122.27(18)
 O(3)-C(50)-C(51);121.75(18)
 C(49)-C(50)-C(51);115.95(18)
 C(52)-C(51)-C(54);110.51(17)
 C(50)-C(51)-C(54);109.62(17)
 C(50)-C(51)-C(52);112.69(18)
 C(51)-C(52)-C(53);114.06(17)

C(48)-C(53)-C(52);109.11(17)
 N(6)-C(54)-C(51);113.82(17)
 N(6)-C(55)-C(56);111.69(19)
 C(55)-C(56)-C(57);109.8(2)
 C(56)-C(57)-C(58);109.4(2)
 C(57)-C(58)-C(59);113.7(2)
 N(6)-C(59)-C(58);109.7(2)
 N(6)-C(59)-C(60);111.7(2)
 C(58)-C(59)-C(60);109.1(2)
 C(43)-C(42)-H(42);123.8(14)
 C(41)-C(42)-H(42);117.4(14)
 C(42)-C(43)-H(43);117.0(15)
 C(44)-C(43)-H(43);121.5(15)
 C(43)-C(44)-H(44);122.1(15)
 C(45)-C(44)-H(44);116.7(15)
 C(46)-C(45)-H(45);118.8(13)
 C(44)-C(45)-H(45);123.4(13)
 N(5)-C(47)-H(47C);110.00
 N(5)-C(47)-H(47A);109.00
 N(5)-C(47)-H(47B);110.00
 H(47B)-C(47)-H(47C);109.00
 H(47A)-C(47)-H(47B);109.00
 H(47A)-C(47)-H(47C);109.00
 C(50)-C(51)-H(51);108.8(11)
 C(54)-C(51)-H(51);107.2(11)
 C(52)-C(51)-H(51);107.8(11)
 C(51)-C(52)-H(52A);108.9(12)
 H(52A)-C(52)-H(52B);108.6(17)
 C(53)-C(52)-H(52B);108.6(11)
 C(51)-C(52)-H(52B);108.2(10)
 C(53)-C(52)-H(52A);108.4(12)
 C(48)-C(53)-H(53A);113.4(14)
 C(52)-C(53)-H(53B);108.7(11)
 C(48)-C(53)-H(53B);109.9(12)
 C(52)-C(53)-H(53A);111.1(14)
 H(53A)-C(53)-H(53B);104.5(18)
 C(51)-C(54)-H(54A);106.4(12)
 N(6)-C(54)-H(54A);105.5(12)
 N(6)-C(54)-H(54B);112.0(15)
 C(51)-C(54)-H(54B);109.2(15)
 H(54A)-C(54)-H(54B);110(2)
 N(6)-C(55)-H(55A);106.2(16)
 H(55A)-C(55)-H(55B);107(2)
 C(56)-C(55)-H(55B);107.7(15)
 N(6)-C(55)-H(55B);110.8(16)
 C(56)-C(55)-H(55A);113.0(15)
 C(55)-C(56)-H(56B);112.1(15)
 C(55)-C(56)-H(56A);104.9(16)
 H(56A)-C(56)-H(56B);119(2)
 C(57)-C(56)-H(56A);105.3(17)
 C(57)-C(56)-H(56B);105.3(15)
 C(58)-C(57)-H(57B);111.5(18)
 C(56)-C(57)-H(57A);113.4(18)
 C(56)-C(57)-H(57B);106.0(17)
 C(58)-C(57)-H(57A);111.0(17)
 H(57A)-C(57)-H(57B);105(2)
 H(58A)-C(58)-H(58B);101(2)
 C(57)-C(58)-H(58B);107.8(19)
 C(57)-C(58)-H(58A);115.3(17)
 C(59)-C(58)-H(58A);108.0(16)
 C(59)-C(58)-H(58B);110.4(17)
 C(58)-C(59)-H(59);110.8(14)
 N(6)-C(59)-H(59);105.5(14)
 C(60)-C(59)-H(59);110.0(13)
 H(60B)-C(60)-H(60C);109.00
 C(59)-C(60)-H(60A);109.00
 C(59)-C(60)-H(60B);110.00
 C(59)-C(60)-H(60C);110.00
 H(60A)-C(60)-H(60B);109.00
 H(60A)-C(60)-H(60C);109.00
 C(62)-C(61)-C(66);119.6(2)
 C(62)-C(61)-C(69);134.38(19)
 C(66)-C(61)-C(69);106.00(18)
 C(61)-C(62)-C(63);118.3(2)
 C(62)-C(63)-C(64);120.8(2)
 C(63)-C(64)-C(65);121.9(2)
 C(64)-C(65)-C(66);117.5(2)

N(7)-C(66)-C(61);108.34(18)	C(63)-C(64)-H(64);113.8(16)	N(8)-C(75)-H(75B);109.0(17)
N(7)-C(66)-C(65);129.7(2)	C(65)-C(64)-H(64);124.3(16)	C(76)-C(75)-H(75A);111.6(15)
C(61)-C(66)-C(65);121.9(2)	C(64)-C(65)-H(65);120.9(14)	C(76)-C(75)-H(75B);113.0(18)
N(7)-C(68)-C(69);109.50(18)	C(66)-C(65)-H(65);121.6(14)	H(75A)-C(75)-H(75B);103(2)
N(7)-C(68)-C(73);125.69(19)	N(7)-C(67)-H(67A);110.00	C(75)-C(76)-H(76A);107.2(15)
C(69)-C(68)-C(73);124.7(2)	N(7)-C(67)-H(67B);109.00	C(75)-C(76)-H(76B);109.7(17)
C(61)-C(69)-C(68);107.35(18)	N(7)-C(67)-H(67C);109.00	C(77)-C(76)-H(76A);114.6(16)
C(61)-C(69)-C(70);129.86(19)	H(67A)-C(67)-H(67B);110.00	C(77)-C(76)-H(76B);105.4(16)
C(68)-C(69)-C(70);122.62(19)	H(67A)-C(67)-H(67C);109.00	H(76A)-C(76)-H(76B);111(2)
O(4)-C(70)-C(69);122.27(19)	H(67B)-C(67)-H(67C);109.00	C(76)-C(77)-H(77A);116.3(18)
O(4)-C(70)-C(71);121.88(19)	C(70)-C(71)-H(71);101.3(11)	C(76)-C(77)-H(77B);112(2)
C(69)-C(70)-C(71);115.69(18)	C(72)-C(71)-H(71);107.8(11)	C(78)-C(77)-H(77A);99.3(18)
C(70)-C(71)-C(72);111.85(17)	C(74)-C(71)-H(71);112.6(11)	C(78)-C(77)-H(77B);107.9(19)
C(70)-C(71)-C(74);111.08(18)	C(71)-C(72)-H(72A);107.7(13)	H(77A)-C(77)-H(77B);111(2)
C(72)-C(71)-C(74);111.69(18)	C(71)-C(72)-H(72B);108.5(12)	C(77)-C(78)-H(78A);115.3(16)
C(71)-C(72)-C(73);113.62(18)	C(73)-C(72)-H(72A);108.1(13)	C(77)-C(78)-H(78B);108.3(19)
C(68)-C(73)-C(72);109.54(18)	C(73)-C(72)-H(72B);108.8(12)	C(79)-C(78)-H(78A);107.1(17)
N(8)-C(74)-C(71);113.16(18)	H(72A)-C(72)-H(72B);110.0(18)	C(79)-C(78)-H(78B);107.6(17)
N(8)-C(75)-C(76);112.3(2)	C(68)-C(73)-H(73A);106.7(13)	H(78A)-C(78)-H(78B);105(2)
C(75)-C(76)-C(80);109.5(3)	C(68)-C(73)-H(73B);108.9(12)	N(8)-C(79)-H(79);108.6(13)
C(76)-C(77)-C(78);109.5(3)	C(72)-C(73)-H(73A);113.5(13)	C(78)-C(79)-H(79);105.6(14)
C(77)-C(78)-C(79);113.1(3)	C(72)-C(73)-H(73B);113.4(13)	C(80)-C(79)-H(79);113.1(13)
N(8)-C(79)-C(78);109.9(2)	H(73A)-C(73)-H(73B);104.5(19)	C(79)-C(80)-H(80A);109.00
N(8)-C(79)-C(80);111.1(2)	N(8)-C(74)-H(74A);108.4(13)	C(79)-C(80)-H(80B);110.00
C(78)-C(79)-C(80);108.4(2)	N(8)-C(74)-H(74B);111.0(13)	C(79)-C(80)-H(80C);109.00
C(61)-C(62)-H(62);120.5(12)	C(71)-C(74)-H(74A);111.5(13)	H(80A)-C(80)-H(80B);109.00
C(63)-C(62)-H(62);121.1(12)	C(71)-C(74)-H(74B);110.3(13)	H(80A)-C(80)-H(80C);109.00
C(62)-C(63)-H(63);118.5(13)	H(74A)-C(74)-H(74B);101.8(18)	H(80B)-C(80)-H(80C);109.00
C(64)-C(63)-H(63);120.7(12)	N(8)-C(75)-H(75A);107.5(15)	

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 78.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

Atom ;U₁₁ ;U₂₂ ;U₃₃ ;U₂₃ ;U₁₃ ;U₁₂

O(1);37(1);35(1);30(1);1(1);2(1);1(1)	C(32);37(1);37(1);21(1);3(1);2(1);4(1)
N(1);31(1);42(1);25(1);0(1);2(1);4(1)	C(33);43(2);32(1);26(1);1(1);6(1);0(1)
N(2);51(1);29(1);42(1);0(1);17(1);3(1)	C(34);31(1);39(1);25(1);-2(1);2(1);-2(1)
C(1);28(1);34(1);28(1);-3(1);10(1);2(1)	C(35);33(1);54(2);32(1);-9(1);3(1);7(1)
C(2);33(1);36(1);28(1);0(1);11(1);3(1)	C(36);40(1);49(2);36(1);-8(1);9(1);-1(1)
C(3);39(1);32(1);40(1);1(1);15(1);-1(1)	C(37);51(2);49(2);26(1);-5(1);7(1);-1(1)
C(4);40(1);37(1);46(1);-7(1);14(1);-5(1)	C(38);43(1);53(2);27(1);-2(1);0(1);0(1)
C(5);34(1);44(1);36(1);-11(1);8(1);-3(1)	C(39);35(1);36(1);29(1);0(1);2(1);-4(1)
C(6);26(1);38(1);32(1);-3(1);9(1);2(1)	C(40);35(1);56(1);34(1);-1(1);0(1);3(1)
C(7);41(1);51(1);25(1);-2(1);2(1);6(1)	O(3);39(1);30(1);25(1);3(1);4(1);0(1)
C(8);26(1);38(1);27(1);1(1);9(1);5(1)	N(5);30(1);27(1);28(1);0(1);3(1);-2(1)
C(9);25(1);34(1);27(1);1(1);7(1);4(1)	N(6);36(1);38(1);23(1);-1(1);2(1);3(1)
C(10);25(1);32(1);31(1);2(1);10(1);6(1)	C(41);23(1);34(1);25(1);-2(1);5(1);4(1)
C(11);32(1);33(1);35(1);0(1);9(1);0(1)	C(42);30(1);34(1);26(1);2(1);5(1);4(1)
C(12);44(1);33(1);38(1);7(1);10(1);2(1)	C(43);34(1);43(1);27(1);5(1);4(1);6(1)
C(13);37(1);43(1);32(1);8(1);7(1);4(1)	C(44);33(1);49(1);26(1);-3(1);-2(1);5(1)
C(14);56(2);32(1);40(1);0(1);12(1);-4(1)	C(45);30(1);37(1);32(1);-6(1);2(1);0(1)
C(15);73(2);38(1);135(3);-19(2);54(2);-12(1)	C(46);28(1);34(1);25(1);-1(1);5(1);2(1)
C(16);153(4);46(2);173(4);-29(2);114(4);-28(2)	C(47);41(1);34(1);34(1);-1(1);3(1);-5(1)
C(17);127(3);38(2);136(3);-17(2);62(3);-24(2)	C(48);22(1);34(1);26(1);-1(1);5(1);3(1)
C(18);111(3);37(1);77(2);-9(2);44(2);-1(2)	C(49);24(1);32(1);23(1);1(1);5(1);2(1)
C(19);112(3);42(1);59(2);-15(1);40(2);-15(2)	C(50);22(1);33(1);24(1);-1(1);7(1);5(1)
C(20);186(5);78(2);190(5);-66(3);138(5);-32(3)	C(51);27(1);33(1);25(1);2(1);3(1);1(1)
O(2);43(1);28(1);33(1);1(1);6(1);-1(1)	C(52);33(1);34(1);23(1);2(1);2(1);-1(1)
N(3);31(1);32(1);24(1);-2(1);6(1);-2(1)	C(53);30(1);32(1);27(1);6(1);4(1);1(1)
N(4);27(1);40(1);24(1);-4(1);5(1);-2(1)	C(54);39(1);38(1);23(1);0(1);-1(1);4(1)
C(21);26(1);33(1);24(1);-1(1);7(1);3(1)	C(55);35(1);64(2);29(1);4(1);3(1);3(1)
C(22);35(1);34(1);29(1);2(1);8(1);6(1)	C(56);36(1);57(2);34(1);1(1);-2(1);-1(1)
C(23);39(1);39(1);24(1);7(1);7(1);12(1)	C(57);54(2);55(2);31(1);-2(1);-6(1);-3(1)
C(24);34(1);47(1);27(1);-4(1);4(1);7(1)	C(58);54(2);79(2);27(1);-8(1);4(1);17(2)
C(25);29(1);39(1);27(1);-7(1);3(1);2(1)	C(59);55(2);51(2);28(1);-6(1);0(1);14(1)
C(26);25(1);36(1);26(1);1(1);6(1);6(1)	C(60);59(2);114(3);32(1);-8(2);5(1);35(2)
C(27);38(1);32(1);35(1);-1(1);10(1);-1(1)	O(4);35(1);34(1);28(1);2(1);3(1);3(1)
C(28);26(1);32(1);23(1);0(1);8(1);4(1)	N(7);30(1);38(1);26(1);-5(1);3(1);1(1)
C(29);25(1);31(1);24(1);-1(1);5(1);1(1)	N(8);38(1);22(1);48(1);-4(1);5(1);1(1)
C(30);24(1);34(1);26(1);2(1);7(1);4(1)	C(61);26(1);33(1);28(1);-2(1);9(1);2(1)
C(31);27(1);35(1);26(1);-2(1);4(1);1(1)	C(62);36(1);31(1);36(1);1(1);14(1);5(1)

C(63);44(1);31(1);43(1);1(1);21(1);5(1)
 C(64);41(1);32(1);56(2);-11(1);18(1);-3(1)
 C(65);35(1);42(1);40(1);-13(1);11(1);-1(1)
 C(66);25(1);35(1);33(1);-5(1);9(1);2(1)
 C(67);35(1);54(1);27(1);-6(1);0(1);4(1)
 C(68);27(1);39(1);26(1);-3(1);6(1);3(1)
 C(69);27(1);28(1);26(1);-1(1);7(1);3(1)
 C(70);23(1);31(1);30(1);2(1);7(1);2(1)
 C(71);30(1);30(1);32(1);0(1);6(1);1(1)

C(72);42(1);34(1);35(1);6(1);7(1);2(1)
 C(73);42(2);38(1);26(1);5(1);5(1);4(1)
 C(74);31(1);31(1);38(1);-1(1);1(1);2(1)
 C(75);58(2);34(1);68(2);-6(1);26(2);0(1)
 C(76);74(2);44(2);97(3);-6(2);46(2);10(1)
 C(77);91(2);34(1);79(2);-12(1);32(2);-2(1)
 C(78);69(2);30(1);78(2);-7(1);21(2);-11(1)
 C(79);51(2);31(1);64(2);-4(1);12(1);-6(1)
 C(80);72(2);44(2);125(3);-12(2);50(2);-12(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 78.

x y z U(eq)
 H(2);10580(30);3005(6);3050(19);30(6)
 H(3);11600(30);3631(7);3350(19);41(6)
 H(4);13230(30);3780(7);5007(17);37(6)
 H(5);13670(30);3299(6);6308(18);32(6)
 H(7A);14585;2615;7110;47
 H(7B);12706;2749;7403;47
 H(7C);13123;2309;7314;47
 H(11);8810(30);1758(6);4273(16);25(5)
 H(12A);11030(30);1368(7);5090(16);28(5)
 H(12B);12470(30);1572(6);4616(17);37(6)
 H(13A);12710(30);1817(6);6268(18);36(6)
 H(13B);10670(40);1875(7);6160(20);47(7)
 H(14A);10910(30);1470(6);2883(17);33(6)
 H(14B);8870(40);1566(8);2500(20);65(8)
 H(15A);7560(50);1215(11);4180(30);89(11)
 H(15B);6590(80);1143(14);2910(40);142(18)
 H(16A);5987;644;4130;138
 H(16B);8081;568;4484;138
 H(17A);7004;132;3164;115
 H(17B);6304;476;2428;115
 H(18A);9240(50);278(11);2120(30);94(12)
 H(18B);10170(50);347(11);3280(30);94(12)
 H(19);8590(60);929(12);1850(30);108(14)
 H(20A);12250;798;2761;168
 H(20B);11442;681;1633;168
 H(20C);11575;1117;1947;168
 H(22);6510(30);1776(7);6053(17);32(6)
 H(23);7830(30);1875(7);7686(19);40(6)
 H(24);8870(40);2471(7);8290(20);51(7)
 H(25);8740(30);2975(6);7064(15);20(5)
 H(27A);7011;3441;5510;41
 H(27B);9010;3327;5372;41
 H(27C);7549;3406;4403;41
 H(31);6400(30);2157(5);2521(15);22(5)
 H(32A);4680(30);2660(7);1850(20);45(7)
 H(32B);3420(30);2629(6);2694(15);27(5)
 H(33A);7120(40);2877(7);2907(18);40(6)
 H(33B);5460(40);3088(8);3260(19);48(7)
 H(34A);2620(30);1993(6);2120(15);25(5)
 H(34B);4030(30);1677(7);2221(17);30(6)
 H(35A);5400(40);1501(9);780(20);56(8)
 H(35B);6670(30);1852(6);1147(17);35(6)
 H(36A);6900(40);1665(7);-500(20);54(8)
 H(36B);6040(30);2067(7);-545(16);31(6)
 H(37A);4310(40);1723(8);-1810(20);57(7)
 H(37B);3990(30);1439(7);-1012(17);29(6)
 H(38A);1420(40);1800(8);-1250(20);55(7)
 H(38B);2720(30);2176(7);-954(18);42(6)
 H(39);2150(30);1584(7);410(17);34(6)
 H(40A);-256;2041;-72;50
 H(40B);1061;2365;428;50
 H(40C);436;2036;1115;50

H(42);3390(30);4644(7);-1363(18);39(6)
 H(43);2040(30);4524(8);-3060(20);50(7)
 H(44);870(30);3885(7);-3470(20);41(6)
 H(45);1250(30);3409(7);-2225(16);28(5)
 H(47A);3145;2981;-731;44
 H(47B);1182;3076;-489;44
 H(47C);2794;3013;414;44
 H(51);6690(30);4175(5);1998(14);19(5)
 H(52A);5060(30);3815(6);2991(17);30(5)
 H(52B);3140(30);3998(5);2375(15);25(5)
 H(53A);3480(30);3377(7);1767(18);42(6)
 H(53B);5460(30);3458(5);1596(15);21(5)
 H(54A);4110(30);4641(6);2679(16);35(6)
 H(54B);6070(40);4810(8);2440(20);53(7)
 H(55A);8470(40);4741(9);3680(20);67(8)
 H(55B);8460(40);4261(9);3360(20);73(9)
 H(56A);8170(40);4103(9);5060(20);60(8)
 H(56B);10120(40);4354(7);5060(20);54(7)
 H(57A);8680(40);4553(9);6430(20);70(9)
 H(57B);8770(40);4860(8);5580(20);53(7)
 H(58A);5700(40);4825(8);6000(20);55(7)
 H(58B);5750(40);4419(9);5720(20);55(8)
 H(59);5870(30);5019(8);4260(19);45(7)
 H(60A);3032;4863;4974;82
 H(60B);2948;4493;4287;82
 H(60C);2886;4901;3776;82
 H(62);9690(30);3482(6);1793(19);35(6)
 H(63);8670(30);2847(6);1407(17);29(5)
 H(64);7190(30);2712(8);-169(19);45(7)
 H(65);6480(30);3152(7);-1550(20);43(6)
 H(67A);5589;3772;-2346;47
 H(67B);7530;3813;-2677;47
 H(67C);6415;4181;-2471;47
 H(71);8270(30);4819(5);963(14);18(5)
 H(72A);10760(30);4770(6);-409(16);34(6)
 H(72B);9340(30);5120(6);-419(16);25(5)
 H(73A);6970(30);4700(6);-1007(17);36(6)
 H(73B);8410(30);4619(6);-1711(18);33(6)
 H(74A);12060(30);4973(6);1313(16);32(6)
 H(74B);11080(30);4891(6);2201(19);33(6)
 H(75A);9950(40);5347(8);3020(20);56(8)
 H(75B);8270(40);5275(8);2152(19);47(7)
 H(76A);7760(40);5859(7);2840(20);48(7)
 H(76B);7960(40);5952(9);1610(30);73(9)
 H(77A);11050(40);6039(9);3290(30);69(9)
 H(77B);9840(50);6387(10);2620(20);84(10)
 H(78A);12650(40);6209(9);2020(20);72(9)
 H(78B);10870(40);6139(8);1200(30);66(9)
 H(79);12690(30);5562(7);2480(20);48(7)
 H(80A);12480;5656;292;92
 H(80B);14151;5806;1063;92
 H(80C);13765;5363;961;92

5.4.2 Kristallographische Daten von 80

(*R*)-9-Methyl-3-(((*R*)-3-methylpiperidin-1-yl)methyl)-2,3-dihydro-1*H*-carbazol-4(9*H*)-on



Table 1. Crystal data and structure refinement for (80).

Crystal Data ;

Empirical formula ;C₂₀H₂₆N₂O

Formula weight ;310.43

Crystal size ;0.27 x 0.05 x 0.02 mm

Crystal description ;rod

Crystal colour ;colourless

Crystal system;Monoclinic

Space group ;P 2₁

Unit cell dimensions ;a = 8.75590(10) Å alpha = 90°
 ;b = 6.98580(10) Å beta = 102.1510(14)°
 ;c = 14.2313(2) Å gamma = 90°

Volume ;850.98(2) Å³

Z, Calculated density ;2, 1.212 Mg/m³

Absorption coefficient ;0.579 mm⁻¹

F(000) ;336

Data Collection ;

Measurement device type ;Oxford Diffraction Gemini Ultra

Measurement method ;omega-scan

Temperature ;123 K

Wavelength ;1.54184 Å

Monochromator ; graphite

Theta range for data collection ;3.18° to 62.25°

Index ranges ; -10 ≤ h ≤ +10, -7 ≤ k ≤ +8, -16 ≤ l ≤ +16

Reflections collected / unique ;12361 / 2644 [R(int) = 0.0346]

Reflections greater I > 2 σ(I);2191

Absorption correction ;Semi-empirical from equivalents

Max. and min. transmission ;1.00000 and 0.92673

Refinement ;

Refinement method ;Full-matrix least-squares on F²

Hydrogen treatment ;

Data / restraints / parameters ;2644 / 1 / 209

Goodness-of-fit on F² ;0.925

Final R indices [I > 2 σ(I)] ;R₁ = 0.0308, wR₂ = 0.0635

R indices (all data) ;R₁ = 0.0378, wR₂ = 0.0651

Absolute structure parameter ;-0.2(3)

Largest diff. peak and hole ;0.118 and -0.157 e·Å⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 80.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

Atom ;x ;y ;z ;U(eq)

O(1);-8627(1);-3949(2);-4004(1);36(1)	C(10);-8116(2);-5522(3);-4190(1);27(1)
N(1);-6347(2);-9608(2);-2813(1);28(1)	C(11);-8204(2);-6148(2);-5225(1);27(1)
N(2);-8078(2);-4776(2);-6845(1);27(1)	C(12);-6998(2);-7692(3);-5315(1);32(1)
C(1);-7183(2);-6701(2);-2411(1);27(1)	C(13);-7002(2);-9382(3);-4634(1);30(1)
C(2);-7478(2);-5295(3);-1772(1);31(1)	C(14);-8056(2);-4393(2);-5832(1);30(1)
C(3);-7083(2);-5661(3);-797(1);34(1)	C(15);-7787(2);-2959(3);-7304(1);31(1)
C(4);-6433(2);-7413(3);-451(1);34(1)	C(16);-7829(2);-3162(3);-8373(1);32(1)
C(5);-6146(2);-8829(3);-1064(1);32(1)	C(17);-9388(2);-4012(3);-8874(1);34(1)
C(6);-6503(2);-8452(3);-2041(1);26(1)	C(18);-9680(2);-5870(3);-8389(1);36(1)
C(7);-5597(2);-11484(2);-2747(1);34(1)	C(19);-9586(2);-5574(3);-7323(1);32(1)
C(8);-6904(2);-8641(3);-3647(1);27(1)	C(20);-7506(2);-1232(3);-8794(1);42(1)
C(9);-7423(2);-6847(2);-3443(1);26(1)	

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for 80.

O(1)-C(10);1.236(2)	C(20)-H(20C);0.9800	H(7A)-C(7)-H(7C);109.00
N(1)-C(6);1.393(2)	C(6)-N(1)-C(7);125.94(15)	H(7B)-C(7)-H(7C);109.00
N(1)-C(7);1.460(2)	C(6)-N(1)-C(8);108.85(15)	C(10)-C(11)-H(11);108.00
N(1)-C(8);1.364(2)	C(7)-N(1)-C(8);125.04(15)	C(12)-C(11)-H(11);108.00
N(2)-C(14);1.463(2)	C(14)-N(2)-C(15);108.15(13)	C(14)-C(11)-H(11);108.00
N(2)-C(15);1.474(2)	C(14)-N(2)-C(19);110.56(13)	C(11)-C(12)-H(12A);109.00
N(2)-C(19);1.462(2)	C(15)-N(2)-C(19);110.23(14)	C(11)-C(12)-H(12B);109.00
C(1)-C(2);1.398(2)	C(2)-C(1)-C(6);119.16(16)	C(13)-C(12)-H(12A);109.00
C(1)-C(6);1.413(2)	C(2)-C(1)-C(9);134.72(15)	C(13)-C(12)-H(12B);109.00
C(1)-C(9);1.443(2)	C(6)-C(1)-C(9);106.12(13)	H(12A)-C(12)-H(12B);108.00
C(2)-C(3);1.383(3)	C(1)-C(2)-C(3);118.76(18)	C(8)-C(13)-H(13A);110.00
C(3)-C(4);1.395(3)	C(2)-C(3)-C(4);120.93(18)	C(8)-C(13)-H(13B);110.00
C(4)-C(5);1.377(3)	C(3)-C(4)-C(5);121.48(17)	C(12)-C(13)-H(13A);110.00
C(5)-C(6);1.385(2)	C(4)-C(5)-C(6);117.83(18)	C(12)-C(13)-H(13B);110.00
C(8)-C(9);1.385(2)	N(1)-C(6)-C(1);108.16(14)	H(13A)-C(13)-H(13B);108.00
C(8)-C(13);1.482(2)	N(1)-C(6)-C(5);130.00(18)	N(2)-C(14)-H(14A);108.00
C(9)-C(10);1.444(2)	C(1)-C(6)-C(5);121.81(17)	N(2)-C(14)-H(14B);108.00
C(10)-C(11);1.523(2)	N(1)-C(8)-C(9);109.75(15)	C(11)-C(14)-H(14A);108.00
C(11)-C(12);1.534(2)	N(1)-C(8)-C(13);126.20(18)	C(11)-C(14)-H(14B);108.00
C(11)-C(14);1.521(2)	C(9)-C(8)-C(13);124.02(17)	H(14A)-C(14)-H(14B);107.00
C(12)-C(13);1.528(3)	C(1)-C(9)-C(8);107.12(14)	N(2)-C(15)-H(15A);109.00
C(15)-C(16);1.520(2)	C(1)-C(9)-C(10);130.77(14)	N(2)-C(15)-H(15B);109.00
C(16)-C(17);1.522(3)	C(8)-C(9)-C(10);122.07(16)	C(16)-C(15)-H(15A);109.00
C(16)-C(20);1.526(3)	O(1)-C(10)-C(9);121.85(15)	C(16)-C(15)-H(15B);109.00
C(17)-C(18);1.516(3)	O(1)-C(10)-C(11);121.02(16)	H(15A)-C(15)-H(15B);108.00
C(18)-C(19);1.517(2)	C(9)-C(10)-C(11);117.13(16)	C(15)-C(16)-H(16);108.00
C(2)-H(2);0.9500	C(10)-C(11)-C(12);112.78(14)	C(17)-C(16)-H(16);108.00
C(3)-H(3);0.9500	C(10)-C(11)-C(14);108.96(13)	C(20)-C(16)-H(16);108.00
C(4)-H(4);0.9500	C(12)-C(11)-C(14);112.13(14)	C(16)-C(17)-H(17A);110.00
C(5)-H(5);0.9500	C(11)-C(12)-C(13);113.39(14)	C(16)-C(17)-H(17B);110.00
C(7)-H(7A);0.9800	C(8)-C(13)-C(12);108.87(17)	C(18)-C(17)-H(17A);110.00
C(7)-H(7B);0.9800	N(2)-C(14)-C(11);115.32(12)	C(18)-C(17)-H(17B);110.00
C(7)-H(7C);0.9800	N(2)-C(15)-C(16);113.12(16)	H(17A)-C(17)-H(17B);108.00
C(11)-H(11);1.0000	C(15)-C(16)-C(17);109.63(15)	C(17)-C(18)-H(18A);109.00
C(12)-H(12A);0.9900	C(15)-C(16)-C(20);110.07(16)	C(17)-C(18)-H(18B);109.00
C(12)-H(12B);0.9900	C(17)-C(16)-C(20);112.51(15)	C(19)-C(18)-H(18A);109.00
C(13)-H(13A);0.9900	C(16)-C(17)-C(18);109.96(15)	C(19)-C(18)-H(18B);109.00
C(13)-H(13B);0.9900	C(17)-C(18)-C(19);111.06(17)	H(18A)-C(18)-H(18B);108.00
C(14)-H(14A);0.9900	N(2)-C(19)-C(18);111.75(14)	N(2)-C(19)-H(19A);109.00
C(14)-H(14B);0.9900	C(1)-C(2)-H(2);121.00	N(2)-C(19)-H(19B);109.00
C(15)-H(15A);0.9900	C(3)-C(2)-H(2);121.00	C(18)-C(19)-H(19A);109.00
C(15)-H(15B);0.9900	C(2)-C(3)-H(3);120.00	C(18)-C(19)-H(19B);109.00
C(16)-H(16);1.0000	C(4)-C(3)-H(3);120.00	H(19A)-C(19)-H(19B);108.00
C(17)-H(17A);0.9900	C(3)-C(4)-H(4);119.00	C(16)-C(20)-H(20A);109.00
C(17)-H(17B);0.9900	C(5)-C(4)-H(4);119.00	C(16)-C(20)-H(20B);109.00
C(18)-H(18A);0.9900	C(4)-C(5)-H(5);121.00	C(16)-C(20)-H(20C);109.00
C(18)-H(18B);0.9900	C(6)-C(5)-H(5);121.00	H(20A)-C(20)-H(20B);109.00
C(19)-H(19A);0.9900	N(1)-C(7)-H(7A);109.00	H(20A)-C(20)-H(20C);109.00
C(19)-H(19B);0.9900	N(1)-C(7)-H(7B);109.00	H(20B)-C(20)-H(20C);109.00
C(20)-H(20A);0.9800	N(1)-C(7)-H(7C);109.00	
C(20)-H(20B);0.9800	H(7A)-C(7)-H(7B);110.00	

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 80.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2hk a^* b^* U_{12}]$$

Atom ;U11 ;U22 ;U33 ;U23 ;U13 ;U12

O(1);41(1);32(1);32(1);-1(1);5(1);11(1)	C(10);23(1);29(1);30(1);0(1);5(1);-2(1)
N(1);27(1);27(1);30(1);2(1);5(1);-1(1)	C(11);26(1);28(1);26(1);-3(1);5(1);-3(1)
N(2);29(1);26(1);25(1);4(1);5(1);0(1)	C(12);32(1);32(1);31(1);-4(1);8(1);0(1)
C(1);23(1);30(1);27(1);-2(1);5(1);-5(1)	C(13);32(1);28(1);31(1);-2(1);9(1);1(1)
C(2);26(1);33(1);33(1);-1(1);6(1);-3(1)	C(14);29(1);32(1);27(1);-2(1);4(1);-1(1)
C(3);32(1);41(1);28(1);-7(1);7(1);-8(1)	C(15);30(1);29(1);35(1);2(1);5(1);0(1)
C(4);32(1);43(1);25(1);2(1);3(1);-9(1)	C(16);31(1);35(1);31(1);9(1);10(1);7(1)
C(5);26(1);34(1);33(1);7(1);2(1);-5(1)	C(17);33(1);42(1);27(1);1(1);7(1);4(1)
C(6);20(1);30(1);29(1);1(1);3(1);-4(1)	C(18);35(1);45(1);28(1);-2(1);5(1);-6(1)
C(7);32(1);28(1);40(1);3(1);7(1);0(1)	C(19);30(1);36(1);31(1);1(1);6(1);-2(1)
C(8);22(1);29(1);30(1);0(1);6(1);-3(1)	C(20);46(1);41(1);39(1);10(1);11(1);1(1)
C(9);25(1);25(1);26(1);1(1);5(1);1(1)	

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 80.

Atom ;x ;y ;z ;U(eq)

H(2);-7942;-4111;-2005;37	H(12B);-5945;-7107;-5181;38	H(17B);-9379;-4256;-9558;41
H(3);-7256;-4705;-355;40	H(13A);-7971;-10137;-4839;36	H(18A);-8895;-6832;-8482;43
H(4);-6184;-7634;223;40	H(13B);-6100;-10228;-4648;36	H(18B);-10727;-6367;-8692;43
H(5);-5716;-10025;-824;38	H(14A);-8922;-3505;-5794;36	H(19A);-10432;-4697;-7232;39
H(7A);-5548;-12019;-2104;40	H(14B);-7066;-3732;-5548;36	H(19B);-9747;-6816;-7023;39
H(7B);-4537;-11351;-2861;40	H(15A);-6751;-2460;-6981;38	H(20A);-6471;-774;-8470;50
H(7C);-6204;-12341;-3231;40	H(15B);-8583;-2012;-7212;38	H(20B);-8301;-306;-8699;50
H(11);-9265;-6707;-5468;32	H(16);-6983;-4069;-8454;38	H(20C);-7539;-1377;-9483;50
H(12A);-7212;-8171;-5984;38	H(17A);-10238;-3093;-8847;41	

Table 6. Torsion angles [$^\circ$] for 80.

C(7)-N(1)-C(6)-C(1);175.43(15)	C(2)-C(1)-C(6)-C(5);1.2(3)	O(1)-C(10)-C(11)-C(14);32.4(2)
C(8)-N(1)-C(6)-C(1);0.00(19)	C(9)-C(1)-C(6)-N(1);-0.31(18)	O(1)-C(10)-C(11)-
C(7)-N(1)-C(6)-C(5);-6.7(3)	C(6)-C(1)-C(9)-C(8);0.52(18)	C(12);157.55(16)
C(8)-N(1)-C(6)-C(5);177.91(18)	C(2)-C(1)-C(9)-C(8);-179.00(19)	C(9)-C(10)-C(11)-C(14);-
C(6)-N(1)-C(8)-C(9);0.35(19)	C(6)-C(1)-C(2)-C(3);0.5(2)	148.02(15)
C(7)-N(1)-C(8)-C(9);-175.14(15)	C(2)-C(1)-C(9)-C(10);-1.6(3)	C(9)-C(10)-C(11)-C(12);-22.8(2)
C(6)-N(1)-C(8)-C(13);-	C(1)-C(2)-C(3)-C(4);-1.4(3)	C(12)-C(11)-C(14)-N(2);52.9(2)
177.81(16)	C(2)-C(3)-C(4)-C(5);0.7(3)	C(10)-C(11)-C(14)-
C(7)-N(1)-C(8)-C(13);6.7(3)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6);0.9(3)	N(2);178.43(14)
C(15)-N(2)-C(19)-C(18);56.9(2)	C(4)-C(5)-C(6)-N(1);-179.51(17)	C(14)-C(11)-C(12)-
C(19)-N(2)-C(14)-	C(4)-C(5)-C(6)-C(1);-1.8(3)	C(13);173.92(14)
C(11);64.07(19)	C(13)-C(8)-C(9)-C(10);0.0(3)	C(10)-C(11)-C(12)-C(13);50.5(2)
C(14)-N(2)-C(15)-C(16);-	N(1)-C(8)-C(9)-C(10);-	C(11)-C(12)-C(13)-C(8);-
178.31(14)	178.24(15)	50.74(19)
C(15)-N(2)-C(14)-C(11);-	C(13)-C(8)-C(9)-C(1);177.66(16)	N(2)-C(15)-C(16)-C(20);-
175.16(14)	N(1)-C(8)-C(13)-C(12);-	179.55(14)
C(14)-N(2)-C(19)-	155.64(16)	N(2)-C(15)-C(16)-C(17);56.2(2)
C(18);176.43(15)	C(9)-C(8)-C(13)-C(12);26.5(2)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18);-
C(19)-N(2)-C(15)-C(16);-	N(1)-C(8)-C(9)-C(1);-0.54(19)	54.1(2)
57.34(19)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11);-2.2(2)	C(20)-C(16)-C(17)-C(18);-
C(2)-C(1)-C(6)-N(1);179.29(15)	C(1)-C(9)-C(10)-C(11);-	176.96(15)
C(6)-C(1)-C(9)-C(10);177.94(17)	179.27(16)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19);55.3(2)
C(9)-C(1)-C(2)-C(3);179.94(18)	C(8)-C(9)-C(10)-O(1);177.43(17)	C(17)-C(18)-C(19)-N(2);-57.1(2)
C(9)-C(1)-C(6)-C(5);-178.44(16)	C(1)-C(9)-C(10)-O(1);0.3(3)	

5.5 Pharmakologische Daten

Verb.	pA ₂ ± SEM	pD' ₂ ± SEM	E _{max} (5-HT) ± SEM	c(A)	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	Rel. Akt. [%]	n
30	4,73 ± 0,07	3,89 ± 0,10	45 ± 0	4	---	---	---	2
			90 ± 3	4,5				6
31	4,77 ± 0,10	4,03 ± 0,18	81 ± 5	4,5	---	---	---	8
32	< 4,5	4,08 ± 0,18	73 ± 8	4,5	---	---	---	6
33	---	---	---	---	0,85 ± 0,17	43 ± 5	14	4
34	5,23 ± 0,21	4,87 ± 0,07	53 ± 5	5	---	---	---	6
			82 ± 5	5,5				8
35	---	---	---	---	0,47 ± 0,11	35 ± 4	34	10
36	---	---	---	---	0,73 ± 0,11	15 ± 5	19	4
37	5,45 ± 0,04	3,74 ± 0,02	58 ± 1	4	---	---	---	2
			114 ± 8	4,5				6
38	---	---	---	---	0,92 ± 0,07	29 ± 3	12	6
39	< 4,5	4,09 ± 0,12	63 ± 5	4,5	---	---	---	6
			98 ± 7	5				2
40	< 4,5	4,56 ± 0,06	92 ± 11	5	---	---	---	6
41	< 4,5	4,03 ± 0,10	66 ± 4	4,5	---	---	---	6
			106 ± 4	5				6
42	---	---	---	---	0,54 ± 0,28	29 ± 4	29	11
43	< 4,5	4,73 ± 0,15	29 ± 7	4,5	---	---	---	4
			91 ± 3	5				6
44	< 4,5	4,84 ± 0,05	13 ± 2	4,5	---	---	---	2
			53 ± 2	5				6
45	< 4,5	5,12 ± 0,12	60 ± 1	5	---	---	---	2
			62 ± 7	5,5				4
			86 ± 7	6				6
46	5,49 ± 0,11	n. b.	114 ± 14	5	---	---	---	6
			97 ± 4	5,5				2
47	5,19 ± 0,13	4,23 ± 0,04	67 ± 5	4,5	---	---	---	8
			103 ± 0	5				4
48	---	---	---	---	0,81 ± 0,04	64 ± 5	15	7
49	---	---	---	---	-0,41 ± 0,08	44 ± 3	257	12
50	---	---	---	---	-1,07 ± 0,14	39 ± 4	1175	7

Verb.	pA ₂ ± SEM	pD' ₂ ± SEM	E _{max} (5-HT) ± SEM	c(A)	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	Rel. Akt. Akt. [%]	n
51	< 4,5	4,09 ± 0,10	69 ± 6	4,5	---	---	---	4
			95 ± 4	5				6
52	< 4,5	4,14 ± 0,12	74 ± 4	4,5	---	---	---	4
			85 ± 6	5				6
53	< 4,5	n. b.	80 ± 3	4,5	---	---	---	2
			89 ± 4	5				6
54	< 4,5	n. b.	87 ± 9	4,5	---	---	---	2
			99 ± 6	5				6
55	---	---	---	---	1,21 ± 0,18	35 ± 6	6	6
56	5,77 ± 0,15	4,54 ± 0,16	40 ± 11	4,5	---	---	---	6
			77 ± 4	5				4
			82 ± 6	5,5				6
57	5,07 ± 0,14	4,12 ± 0,08	81 ± 12	4,5	---	---	---	2
			91 ± 5	5				8
58	< 4,5	4,08 ± 0,10	66 ± 4	4,5	---	---	---	8
59	---	---	---	---	0,27 ± 0,03	77 ± 6	54	10
60	5,27 ± 0,13	4,38 ± 0,02	89 ± 6	4,5	---	---	---	8
61	---	---	---	---	0,00 ± 0,09	31 ± 6	100	7
62	4,62 ± 0,18	n. b.	91 ± 7	4,5	---	---	---	4
			99 ± 6	5				6
63	4,71 ± 0,48	4,01 ± 0,14	81 ± 4	4,5	---	---	---	12
64	< 4,5	4,14 ± 0,18	90 ± 4	4,5	---	---	---	12
65	---	---	---	---	0,85 ± 0,07	54 ± 7	14	8
66	---	---	---	---	0,78 ± 0,14	38 ± 13	17	7
67	5,38 ± 0,07	4,34 ± 0,05	53 ± 3	4,5	---	---	---	7
68	5,45 ± 0,08	4,58 ± 0,09	34 ± 4	4,5	---	---	---	5
			71 ± 4	5				4
69	5,37 ± 0,15	3,79 ± 0,15	87 ± 3	4,5	---	---	---	10
70	5,63 ± 0,12	4,28 ± 0,17	58 ± 8	4,5	---	---	---	8
71	< 4,5	4,32 ± 0,18	75 ± 14	4,5	---	---	---	2
			79 ± 7	5,5				4
72	4,98 ± 0,17	4,15 ± 0,12	61 ± 5	4,5	---	---	---	6
73	---	---	---	---	1,34 ± 0,15	34 ± 2	5	6
74	4,85 ± 0,21	3,89 ± 0,07	79 ± 4	4,5	---	---	---	8

Verb.	pA ₂ ± SEM	pD' ₂ ± SEM	E _{max} (5-HT) ± SEM	c(A)	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	Rel. Akt. Akt. [%]	n
75	4,68 ± 0,16	3,68 ± 0,07	83 ± 2	4,5	---	---	---	6
76	< 4,5	n. b.	95 ± 3		n. b.	25 ± 6		4
77	---	---	---	---	0,62 ± 0,08	58 ± 5	24	6
78	< 4,5	n. b.	93 ± 6		n. b.	15 ± 2		4
79	< 4,5	n. b.	94 ± 4		n. b.	12 ± 6		4
80	5,1 ± 0,13	4,56 ± 0,17	33 ± 8	4,5	---	---	---	4
			82 ± 6	5				2
81	---	---	---	---	0,94 ± 0,04	54 ± 3	11	7
82	---	---	---	---	0,89 ± 0,15	12 ± 1	13	4
83	< 4,5	n. b.	104 ± 3	4,5	---	---	---	4
			93 ± 1	5				2
84	---	---	---	---	0,42 ± 0,24	32 ± 3	38	12
85	5,09 ± 0,12	3,71 ± 0,01	86 ± 3	4,5	---	---	---	7
86	5,26 ± 0,03	3,94 ± 0,12	69 ± 5	4,5	---	---	---	6
87	4,89 ± 0,07	4,25 ± 0,03	69 ± 8	4,5	---	---	---	6
88	< 4,5	4,34 ± 0,09	53 ± 5	4,5	---	---	---	6
89	4,57 ± 0,14	3,84 ± 0,10	66 ± 10	4,5	---	---	---	6
90	6,00 ± 0,14	4,67 ± 0,08	37 ± 4	4,5	---	---	---	9
91	5,14 ± 0,02	4,54 ± 0,05	43 ± 3	4,5	---	---	---	9

6 Literaturverzeichnis

1. Vialli M., Esparmer V.; *Cell Tissue Res.* **1933**, 19, 743-773.
2. Rex A., Bert B., Fink H.; *Pharm. Unserer Zeit* **2007**, 36, 342-353.
3. Rapport M.M., Green A.A., Page I.H.; *Science* **1948**, 108, 329-330.
4. Rapport M.M., Green A.A., Page I.H.; *J. Biol. Chem.* **1948**, 174, 735-741.
5. Rapport M.M., Green A.A., Page I.H.; *J. Biol. Chem.* **1948**, 176, 1243-1251.
6. Rapport M.M.; *J. Biol. Chem.* **1949**, 180, 961-969.
7. Speeter M.E., Heinzelmann R.V., Weisblat D.I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5514-5515.
8. Hamlin K.E., Fischer F.E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5007-5008.
9. Reid G., Rand M.; *Nature* **1952**, 169, 801-802.
10. Erspamer V., Asero B.; *Nature* **1952**, 169, 800-801.
11. Fischer W.; *Pharm. Unserer Zeit* **1991**, 20, 21-31.
12. Göthert M., Starke K.: Pharmakologie des Serotonins - Pharmakotherapie primärer Kopfschmerzen. In: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (Hrsg.: W. Forth, W. Rummel, D. Henschler, K. Starke); 8. Aufl.; Urban & Fischer Verlag: München, **2001**; 219-229.
13. Zettl H., Schubert-Zsilavecz M., Siebert C.D.; *Pharm. Unserer Zeit* **2007**, 36, 354-361.
14. The University of Utah - Genetic Science Learning Center; *Beyond the Reward Pathway - The Serotonin Pathways.* **2007**; Zugriff am 02.04.2008 unter <http://learn.genetics.utah.edu/units/addiction/reward/pathways.cfm>
15. Steinhilber D.; *Pharm. Unserer Zeit* **2007**, 36, 213-217.
16. Read N.W., Gwee K.A.; *Pharmacol. Ther.* **1994**, 62, 159-173.
17. Nemec K.; *Pharm. Unserer Zeit* **2007**, 36, 362-367.
18. Wurglics M., Spiegl F.; *Pharm. Unserer Zeit* **2007**, 36, 368-372.
19. Gaddum J.H., Picarelli Z.P.; *Br. J. Pharmacol.* **1957**, 12, 323-328.
20. Gaddum J.H., Hameed K.A.; *Br. J. Pharmacol.* **1954**, 9, 240-248.
21. Day M., Vane J.R.; *Br. J. Pharmacol.* **1963**, 20, 150-170.
22. Lewis G.P.; *Br. J. Pharmacol.* **1960**, 15, 425-431.
23. Bennett J.P. Jr., Snyder S.H.; *Mol. Pharmacol.* **1976**, 12, 373-389.
24. Peroutka S.J., Snyder S.H.; *Mol. Pharmacol.* **1979**, 16, 687-699.
25. Bradley P.B., Engel G., Feniuk W., Fozard J.R., Humphrey P.P.A., Middlemiss D.N., Mylecharane E.J., Richardson B.P., Saxena P.R.; *Neuropharmacology* **1986**, 25, 563-576.
26. Humphrey P.P.A., Hartig P., Hoyer D.; *Trends Pharmacol. Sci.* **1993**, 14, 233-236.
27. Hoyer D., Hannon J.P., Martin G.R.; *Pharmacol., Biochem. Behav.* **2002**, 71, 533-554.
28. NC-IUPHAR - The International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification; *IUPHAR Receptor Database.* **2008**; Zugriff am 03.04.2008 unter <http://www.iuphar-db.org>
29. Zifa E., Fillion G.; *Pharmacol. Rev.* **1992**, 44, 401-458.
30. Barnes N.M., Sharp T.; *Neuropharmacology* **1999**, 38, 1083-1152.
31. Hoyer D., Clarke D.E., Fozard J.R., Hartig P.R., Martin G.R., Mylecharane E.J., Saxena P.R., Humphrey P.P.; *Pharmacol. Rev.* **1994**, 46, 157-203.
32. Barker N.; *5-HT Receptors and their Ligands, Tocris Review No. 25*; Tocris Cookson: Bristol, **2003**.
33. Forth W., Rummel W., Henschler D., Starke K.; *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 8. Aufl.; Urban & Fischer Verlag: München, **2001**.
34. Lehninger A.L., Nelson D.L., Cox M.M.; *Prinzipien der Biochemie.* 2. Aufl.; Spektrum Akademischer Verlag GmbH: Heidelberg, **2001**.
35. Boess F.G., Martin I.L.; *Neuropharmacology* **1994**, 33, 275-317.
36. Richardson B.P., Engel G., Donatsch P., Stadler P.A.; *Nature* **1985**, 316, 126-131.
37. Kilpatrick G.J., Jones B.J., Tyers M.B.; *Nature* **1987**, 330, 746-748.

38. Pratt G.D., Bowery N.G., Kilpatrick G.J., Leslie R.A., Barnes N.M., Naylor R.J., Jones B.J., Nelson D.R., Palacios J., Slater P., Reynolds D.J.M.; *Trends Pharmacol. Sci.* **1990**, *11*, 135-137.
39. Abi-Dargham A., Laruelle M., Wong D.T., Robertson D.W., Weinberger D.R., Kleinman J.E.; *J. Neurochem.* **1993**, *60*, 730-737.
40. Bufton K.E., Steward L.J., Barber P.C., Barnes N.M.; *Neuropharmacology* **1993**, *32*, 1325-1331.
41. Parker R.M.C., Barnes J.M., Ge J., Barber P.C., Barnes N.M.; *J. Neurolog. Sci.* **1996**, *144*, 119-127.
42. Barnes J.M., Barnes N.M., Costall B., Ironside J.W., Naylor R.J.; *J. Neurochem.* **1989**, *53*, 1787-1793.
43. Barnes J.M., Barnes N.M., Costall B., Naylor R.J., Tyers M.B.; *Nature* **1989**, *338*, 762-763.
44. Miyake A., Mochizuki S., Takemoto Y., Akuzawa S.; *Mol. Pharmacol.* **1995**, *48*, 407-416.
45. Fiebich B.L., Akundi R.S., Seidel M., Geyer V., Haus U., Müller W., Stratz T., Candelario-Jalil E.; *Scand. J. Rheumatol.* **2004**, *33*, 9-11.
46. Thompson A.J., Lummis S.C.R.; *Expert Opin. Ther. Targets* **2007**, *11*, 527-540.
47. Davies P.A., Pistis M., Hanna M.C., Peters J.A., Lambert J.J., Hales T.G., Kirkness E.F.; *Nature* **1999**, *397*, 359-363.
48. Niesler B., Frank B., Kapeller J., Rappold G.A.; *Gene* **2003**, *310*, 101-111.
49. Tzvetkov M.V., Meineke C., Oetjen E., Hirsch-Ernst K., Brockmoller J.; *Gene* **2007**, *386*, 52-62.
50. Derkach V., Surprenant A., North R.A.; *Nature* **1989**, *339*, 706-709.
51. Burt D.R., Kamatchi G.L.; *FASEB J.* **1991**, *5*, 2916-2923.
52. Cockcroft V., Osguthorpe D., Barnard E., Friday A., Lunt G.; *Mol. Neurobiol.* **1990**, *4*, 129-169.
53. Teitler M., Herrick-Davis K.; *Crit. Rev. Neurobiol.* **1994**, *8*, 175-188.
54. Thompson A.J., Padgett C.L., Lummis S.C.R.; *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 16576-16582.
55. Reeves D.C., Lummis S.C.R.; *Mol. Membr. Biol.* **2002**, *19*, 11 - 26.
56. Maricq A.V., Peterson A.S., Brake A.J., Myers R.M., Julius D.; *Science* **1991**, *254*, 432-437.
57. Niemeyer M.-I., Lummis S.C.R.; *Br. J. Pharmacol.* **1998**, *123*, 661-666.
58. Jackson M.B., Yakel J.L.; *Annu. Rev. Physiol.* **1995**, *57*, 447-468.
59. Kanez F.-S., White M.; *J. Biomed. Biotech.* **2004**, 10-15.
60. Reeves D.C., Goren E.N., Akabas M.H., Lummis S.C.R.; *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 42035-42042.
61. Lummis S.C.R., Beene D.L., Lee L.W., Lester H.A., Broadhurst R.W., Dougherty D.A.; *Nature* **2005**, *438*, 248-252.
62. Hussy N., Lukas W., Jones K.A.; *J. Physiol.* **1994**, *481*, 311-323.
63. Jones K.A., Surprenant A.; *Neurosci. Lett.* **1994**, *174*, 133-136.
64. Fletcher S., Barnes N.M.; *Trends Pharmacol. Sci.* **1998**, *19*, 212-215.
65. Brown A.M., Hope A.G., Lambert J.J., Peters J.A.; *J. Physiol.* **1998**, *507*, 653-665.
66. Yang J., Mathie A., Hille B.; *J. Physiol.* **1992**, *448*, 237-256.
67. van Hooft J.A., Kreikamp A.P., Vijverberg H.P.M.; *J. Neurochem.* **1997**, *69*, 1318-1321.
68. Dubin A.E., Huvar R., D'Andrea M.R., Pyati J., Zhu J.Y., Joy K.C., Wilson S.J., Galindo J.E., Glass C.A., Luo L., Jackson M.R., Lovenberg T.W., Erlander M.G.; *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 30799-30810.
69. Hanna M.C., Davies P.A., Hales T.G., Kirkness E.F.; *J. Neurochem.* **2000**, *75*, 240-247.
70. Brady C.A., Stanford I.M., Ali I., Lin L., Williams J.M., E. Dubin A., Hope A.G., Barnes N.M.; *Neuropharmacology* **2001**, *41*, 282-284.

71. Barrera N.P., Herbert P., Henderson R.M., Martin I.L., Edwardson J.M.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 12595-12600.
72. Karnovsky A.M., Gotow L.F., McKinley D.D., Piechan J.L., Ruble C.L., Mills C.J., Schellin K.A.B., Slightom J.L., Fitzgerald L.R., Benjamin C.W., Roberds S.L.; *Gene* **2003**, *319*, 137-148.
73. Brüss M., Barann M., Hayer-Zillgen M., Eucker T., Göthert M., Bönisch H.; *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2000**, *362*, 392-401.
74. Uetz P., Abdelatty F., Villarroel A., Rappold G., Weiss B., Koenen M.; *FEBS Lett.* **1994**, *339*, 302-306.
75. Isenberg K., Ukhun I., Holstad S., Jafri S., Uchida U., Zorumski C., Yang J.; *Neuroreport* **1993**, *5*.
76. Eisele J.-L., Bertrand S., Galzi J.-L., Devillers-Thiery A., Changeux J.-P., Bertrand D.; *Nature* **1993**, *366*, 479-483.
77. Hope A.G., Downie D.L., Sutherland L., Lambert J.J., Peters J.A., Burchell B.; *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, *245*, 187-192.
78. Hubbard P.C., Thompson A.J., Lummis S.C.R.; *Mol. Brain Res.* **2000**, *81*, 101-108.
79. Belelli D., Balcerek J.M., Hope A.G., Peters J.A., Lambert J.J., Blackburn T.P.; *Mol. Pharmacol.* **1995**, *48*, 1054-1062.
80. Savastano D.M., Hayes M.R., Covasa M.; *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2007**, *292*, R1063-1070.
81. Nakade Y., Fukuda H., Iwa M., Tsukamoto K., Yanagi H., Yamamura T., Mantyh C., Pappas T.N., Takahashi T.; *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2007**, *292*, G1037-1044.
82. Miquel M.C., Emerit M.B., Nosjean A., Simon A., Rumajogee P., Brisorgueil M.J., Doucet E., Hamon M., Verge D.; *Eur. J. Neurosci.* **2002**, *15*, 449-457.
83. Tecott L.H., Maricq A.V., Julius D.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1993**, *90*, 1430-1434.
84. Kia H., Miquel M.-C., McKernan R., Laporte A.-M., Lombard M.-C., Bourgoin S., Hamon M., Verge D.; *Neuroreport* **1995**, *6*, 257-261.
85. Mertz H., Morgan V., Tanner G., Pickens D., Price R., Shyr Y., Kessler R.; *Gastroenterology* **2000**, *118*, 842-848.
86. Johnson B., Roache J., Javors M., DiClemente C., Cloninger C., Prihoda T., Bordnick P., Ait-Daoud N., Hensler J.; *JAMA, J. Am. Med. Assoc.* **2000**, *284*, 963-971.
87. Delvaux M., Louvel D., Mamet J.P., Campos-Oriola R., Frexinos J.; *Aliment. Pharmacol. Ther.* **1998**, *12*, 849-855.
88. Jones R.H., Holtmann G., Rodrigo L., Ehsanullah R.S.B., Crompton P.M., Jacques L.A., Mills J.G.; *Aliment. Pharmacol. Ther.* **1999**, *13*, 1419-1427.
89. Crowell M.D.; *Am. J. Manag. Care* **2001**, *7*, S252-S260.
90. Tack J., Fried M., Houghton L.A., Spicak J., Fisher G.; *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2006**, *24*, 183-205.
91. Eschaliier A., Kayser V., Guilbaud G.; *Pain* **1989**, *36*, 249-255.
92. Riering K., Rewerts C., Ziegglänsberger W.; *Scand. J. Rheumatol.* **2004**, *33*, 19-23.
93. Loisy C., Beorchia S., Centonze V., Fozard J.R., Schechter P.J., Tell G.P.; *Cephalalgia* **1985**, *5*, 79-82.
94. Müller W., Fiebich B., Stratz T.; *Z. Rheumatol.* **2006**, *65*, 546-552.
95. Färber L., Haus U., Späth M., Drechsler S.; *Scand. J. Rheumatol.* **2004**, *33*, 2-8.
96. Weisshaar E., Kucenic M.J., Fleischer A.B.; *Acta Derm. Venereol.* **2003**, *83* (Suppl. 213), 5 - 32.
97. Frank G.K., Kaye W.H., Weltzin T.E., Perel J., Moss H., McConaha C., Pollice C.; *Int. J. Eat. Disord.* **2001**, *30*, 57-68.
98. Faris P.L., Eckert E.D., Kim S.-W., Meller W.H., Pardo J.V., Goodale R.L., Hartman B.K.; *J. Affect. Dis.* **2006**, *92*, 79-90.

99. Carboni E., Acquas E., Leone P., Chiara G.; *Psychopharmacology* **1989**, 97, 175-178.
100. Goudie A.J., Leathley M.J.; *Eur. J. Pharmacol.* **1990**, 185, 179-186.
101. Costall B., Jones B.J., Kelly M.E., Naylor R.J., Oakley N.R., Onaivi E.S., Tyers M.B.; *Pharmacol., Biochem. Behav.* **1989**, 34, 769-778.
102. Dawes M.A., Johnson B.A., Ma J.Z., Ait-Daoud N., Thomas S.E., Cornelius J.R.; *Add. Behav.* **2005**, 30, 1630-1637.
103. Johnson B., Roache J., Ait-Daoud N., Zanca N., Velazquez M.; *Psychopharmacology* **2002**, 160, 408-413.
104. Young R., Johnson D.N.; *Eur. J. Pharmacol.* **1991**, 201, 151-155.
105. Harrell A.V., Allan A.M.; *Learn. Mem.* **2003**, 10, 410-419.
106. Buhot M.C., Martin S., Segu L.; *Ann. Med.* **2000**, 32, 210-221.
107. Barnes J.M., Costall B., Coughlan J., Domeney A.M., Gerrard P.A., Kelly M.E., Naylor R.J., Onaivi E.S., Tomkins D.M., Tyers M.B.; *Pharmacol., Biochem. Behav.* **1990**, 35, 955-962.
108. Chugh Y., Saha N., Sankaranarayanan A., Sharma P.L.; *Eur. J. Pharmacol.* **1991**, 203, 121-123.
109. Rault S., Lancelot J.C., Prunier H., Robba M., Renard P., Delagrangé P., Pfeiffer B., Caignard D.H., Guardiola-Lemaitre B., Hamon M.; *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2068-2080.
110. Costall B., Naylor R.J., Tyers M.B.; *Rev. Neurosci.* **1988**, 2, 41-65.
111. Dukat M., Young R., Darmani N.N., Ahmed B., Glennon R.A.; *Psychopharmacology* **2000**, 150, 200-207.
112. Dukat M., Abdel-Rahman A.A., Ismaiel A.M., Ingher S., Teitler M., Gyermek L., Glennon R.A.; *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4017-4026.
113. Kilpatrick G.J., Butler A., Burridge J., Oxford A.W.; *Eur. J. Pharmacol.* **1990**, 182, 193-197.
114. Emerit M.B., Riad M., Fattaccini C.M., Hamon M.; *J. Neurochem.* **1993**, 60, 2059-2067.
115. Round A., Wallis D.I.; *Neuropharmacology* **1987**, 26, 39-48.
116. Anzini M., Cappelli A., Vomero S., Giorgi G., Langer T., Hamon M., Merahi N., Emerit B.M., Cagnotto A., Skorupska M., Mennini T., Pinto J.C.; *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2692-2704.
117. Ireland S.J., Tyers M.B.; *Br. J. Pharmacol.* **1987**, 90, 229-238.
118. Nagel A.A., Rosen T., Rizzi J., Daffeh J., Guarino K., Nowakowski J., Vincent L.A., Heym J., McLean S., Seeger T., Connolly M., Schmidt A.W., Slok C.; *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 13-16.
119. Bermudez J., Boyland P., King F.D., Summersell R.J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 205-208.
120. Bachy A., Heaulme M., Giudice A., Michaud J.-C., Lefevre I.A., Souilhac J., Manara L., Emerit M.B., Gozlan H., Hamon M., Keane P.E., Soubrie P., Le Fur G.; *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, 237, 299-309.
121. Evans S.M., Huang B.-S., Feng D., Gall M., Tsai C., Bariso C., Taylor C.A.; *Med. Chem. Res.* **1993**, 3, 386-406.
122. Ito H., Kiso T., Miyata K., Kamato T., Yuki H., Akuzawa S., Nagakura Y., Yamano M., Suzuki M., Naitoh Y., Sakai H., Iwaoka K., Yamaguchi T.; *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, 409, 195-201.
123. Katounina T., Besret L., Dhilly M., Petit-Taboue M.-C., Barbelivien A., Baron J.-C., Dauphin F., Barre L.; *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 789-795.
124. Besret L., Dauphin F., Guillouet S., Dhilly M., Gourand F., Blaizot X., Young A.R., Petit-Taboue M.C., Mickala P., Barbelivien A., Rault S., Barre L., Baron J.C.; *Life Sci.* **1997**, 62, 115-129.
125. Olivier B., van Wijngaarden I., Soudijn W.; *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2000**, 10, 77-95.
126. Nakagawa Y., Ishima T., Takashima T.; *Jpn. J. Pharmacol.* **1999**, 80, 185-189.

127. Sato Y., Yamada M., Yoshida S., Soneda T., Ishikawa M., Nizato T., Suzuki K., Konno F.; *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3015-3021.
128. McLean P.G., Borman R.A., Lee K.; *Trends Neurosci.* **2007**, *30*, 9-13.
129. Ito H., Kiso T., Yuki H., Naitoh Y., Miyata K., Iwaoka K., Yamaguchi T.; *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, *424*, 151-157.
130. Kiso T., Ito H., Miyata K., Kamato T., Naitoh Y., Iwaoka K., Yamaguchi T.; *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, *431*, 35-41.
131. Paul D., Yao D., Zhu P., Minor L.D., Garcia M.M.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *298*, 674-678.
132. Campiani G., Morelli E., Gemma S., Nacci V., Butini S., Hamon M., Novellino E., Greco G., Cagnotto A., Goegan M., Cervo L., Dalla Valle F., Fracasso C., Caccia S., Mennini T.; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4362-4379.
133. Bascop S.-I., Laronze J.-Y., Sapi J.; *Monatsh. Chem.* **1999**, *130*, 1159-1166.
134. Clemo G.R., Felton D.G.I.; *J. Chem. Soc.* **1951**, 700-703.
135. Ballantines J.A., Barrett C.B., Beer R.J.S., Boggiano B.G., Eardley S., Jennings B.E., Robertson A.; *J. Chem. Soc.* **1957**, 2227-2231.
136. Heil W.L.; "Synthese und Wirkung Ondansetron-analoger Tetrahydrocarbazolon- und Indolderivate als Serotonin 5-HT₃- und 5-HT₂-Rezeptorliganden". Dissertation, Berlin, **1994**.
137. Dubois E.A., van den Bos J.C., Doornbos T., van Doremalen P.A.P.M., Somsen G.A., Vekemans J.A.J.M., Janssen A.G.M., Batink H.D., Boer G.J., Pfaffendorf M., van Royen E.A., van Zwieten P.A.; *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3256-3262.
138. Vollhardt K.P.C., Schore N.E.; *Organische Chemie*. 2 Aufl.; VCH Verlagsgesellschaft mbH: Weinheim, **1995**.
139. Laue T., Plagens A.; *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der organischen Chemie*. 3 Aufl.; B. G. Teubner: Stuttgart, **1998**.
140. Becker H.-D.; *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 982-989.
141. Findlay J.W.A., Turner A.B.; *J. Chem. Soc. C* **1971**, 23-29.
142. Oikawa Y., Yonemitsu O.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1213-1216.
143. Romeo G., Materia L., Pittala V., Modica M., Salerno L., Siracusa M., Russo F., Minneman K.P.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5211-5219.
144. Glaxo Group Ltd. (Inv.: Coates I.H., Bell J.A., Humber D.C., Ewan G.B.), **GB2153821A** (29.08.1985).
145. Glaxo Group Ltd. (Inv.: Coates I.H., Bell J.A., Humber D.C., Ewan G.B.), **EP0219193** (22.04.1987).
146. Kim M.Y., Lim G.J., Lim J.I., Kim D.S., Kim I.Y., Yang J.S.; *Heterocycles* **1997**, *45*, 2041-2043.
147. Tani M., Matsumoto S., Aida Y., Arikawa S., Nakane A., Yokoyama Y., Murakami Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 443-453.
148. Faul M.M., Winneroski L.L.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4749-4752.
149. Faul M.M., Winneroski L.L., Krumrich C.A.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6053-6058.
150. Fresneda P.M., Molina P., Angeles Saez M.; *Synlett* **1999**, 1651-1653.
151. Keasling H.H., Willette R.E., Szmuszkowicz J.; *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 94-96.
152. El-Gendy A.A., Ismail M.A.H., El-Ansary A., Abdou N.A.; *Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ.* **1990**, *28*, 47-51.
153. Ottoni O., de V. F. Neder A., Dias A.K.B., Cruz R.P.A., Aquino L.B.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1005-1007.
154. Pais G.C.G., Zhang X., Marchand C., Neamati N., Cowansage K., Svarovskaia E.S., Pathak V.K., Tang Y., Nicklaus M., Pommier Y., Burke T.R.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3184-3194.
155. Jiang X.H., Song L.D., Long Y.Q.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7555-7558.
156. Silvestri R., De Martino G., La Regina G., Artico M., Massa S., Vargiu L., Mura M., Loi A.G., Marceddu T., La Colla P.; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2482-2493.
157. Sechi M., Derudas M., Dallochio R., Dessi A., Bacchi A., Sannia L., Carta F., Palomba M., Ragab O., Chan C., Shoemaker R., Sei S., Dayam R., Neamati N.; *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5298-5310.

158. Wynne J., Lloyd C., Jensen S., Boson S., Stalick W.; *Synthesis* **2004**, 2277-2282.
159. Barreca M.L., Ferro S., Rao A., DeLuca L., Zappala M., Monforte A.M., Debyser Z., Witvrouw M., Chimirri A.; *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 7084-7088.
160. Eyley S.C., Giles R.G., Heaney H.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4649-4652.
161. Pindur U., Flo C.; *Monatsh. Chem.* **1986**, 117, 375-383.
162. Pindur U., Flo C., Akgün E., Tunalı M.; *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1986, 1621-1627.
163. Bergman J., Backvall J.E., Lindstrom J.O.; *Tetrahedron* **1973**, 29, 971-976.
164. Sundberg R.J.; *The Chemistry of Indoles*; Academic Press Inc.: New York, **1970**.
165. Majima R., Kotake M.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1922**, 55, 3865-3872.
166. Baker J.W.; *J. Chem. Soc.* **1946**, 461-463.
167. Szmuszkowicz J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 1180-1186.
168. Upjohn Co (Inv.: Szmuszkowicz J.), **US2991291** (04.07.1961).
169. Szmuszkowicz J.; *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 511-514.
170. Szmuszkowicz J.; *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 515-518.
171. Bergman J., Venemalm L.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3741-3744.
172. Sanchez J.P., Parcell R.F.; *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 469-474.
173. Macor J.E., Blank D.H., Fox C.B., Lebel L.A., Newman M.E., Post R.J., Ryan K., Schmidt A.W., Schulz D.W., Koe B.K.; *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2509-2512.
174. Bergman J., Venemalm L.; *Tetrahedron* **1990**, 46, 6061-6066.
175. Yang C., Patel H.H., Ku Y.-Y., Shah R., Sawick D.; *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2125-2132.
176. Davidsen S.K., Summers J.B., Albert D.H., Holms J.H., Heyman H.R., Magoc T.J., Conway R.G., Rhein D.A., Carter G.W.; *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4423-4429.
177. Na Y.-M., Borgne M.L., Pagniez F., Baut G.L., Pape P.L.; *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 75-87.
178. Kamenov L., Yudin L.G., Budylin V.A., Kost A.N.; *Chem. Heterocycl. Compd.* **1970**, 6, 856-859.
179. Schmitz-Dumont O., Nicolajannis B., Schnorrenberg E., Saenger H.H.; *J. Prakt. Chem.* **1931**, 131, 146-181.
180. Schmitz-Dumont O., Geller K.H.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, 66, 766-774.
181. Kamal A., Ali Qureshi A.; *Tetrahedron* **1963**, 19, 513-520.
182. Sundberg R.J.: Chapter 10 - Introduction of Substituents at C3. In: *Indoles: Best Synthetic Methods*; Academic Press Inc.: London, **1996**; 105-118.
183. Watanabe T., Kobayashi A., Nishiura M., Takahashi H., Usui T., Kamiyama I., Mochizuki N., Noritake K., Yokoyama Y., Murakami Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 1152-1156.
184. Ketcha D.M., Gribble G.W.; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5451-5457.
185. Smith G.F.; *J. Chem. Soc.* **1954**, 3842-3846.
186. Anthony W.; *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 2049-2053.
187. Powers J.C.; *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2534-2540.
188. Seemann F., Wiskott E., Niklaus P., Troxler F.; *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 2411-2419.
189. Allen M.S., Hamaker L.K., La Loggia A.J., Cook J.M.; *Synth. Commun.* **1992**, 22, 2077 - 2102.
190. Li W.T., Hwang D.R., Chen C.P., Shen C.W., Huang C.L., Chen T.W., Lin C.H., Chang Y.L., Chang Y.Y., Lo Y.K., Tseng H.Y., Lin C.C., Song J.S., Chen H.C., Chen S.J., Wu S.H., Chen C.T.; *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1706-1715.
191. DeGraw J.I., Kennedy J.G., Skinner W.A.; *J. Heterocycl. Chem.* **1966**, 3, 9-13.
192. Murakami Y., Tani M., Suzuki M., Sudoh K., Uesato M., Tanaka K., Yokoyama Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 4707-4716.
193. Borsche W., Heinrich G.; *Liebigs Ann. Chem.* **1941**, 549, 238-255.

194. Wenkert E., Moeller P.D.R., Piettre S.R., McPhail A.T.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3170-3178.
195. Nakatsuka S., Teranishi K., Goto T.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2699-2700.
196. Tani M., Aoki T., Ito S., Matsumoto S., Hideshima M., Fukushima K., Nozawa R., Maeda T., Tashiro M., Yokoyama Y., Murakami Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3261-3267.
197. Nicolaou I., Demopoulos V.J.; *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1345-1348.
198. Okauchi T., Itonaga M., Minami T., Owa T., Kitoh K., Yoshino H.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1485-1487.
199. Nagarajan R., Perumal P.T.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1229-1232.
200. Zou X., Wang X., Cheng C., Kong L., Mao H.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3767-3771.
201. Ottoni O., Cruz R.P.A., Alves R.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13915-13928.
202. Jiang X., Tiwari A., Thompson M., Chen Z., Cleary T.P., Lee T.B.K.; *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 604-608.
203. Shieh W.C., Dell S., Bach A., Repic O., Blacklock T.J.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1954-1957.
204. Bergmann M., Zervas L.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1932**, *65*, 1192-1201.
205. Rossen K., Weissman S.A., Sager J., Reamer R.A., Askin D., Volante R.P., Reider P.J.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6419-6422.
206. Wang T., Zhang Z., Meanwell N.A.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6745-6747.
207. Wang J., Le N., Heredia A., Song H., Redfield R., Wang L.-X.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1781-1786.
208. Hoffmann-La Roche Inc. (Inv.: Alberati-Giani D., Jolidon S., Narquizian R., Nettekoven M.H., Norcross R.D., Pinard E., Stadler H.), **US2005/0070539A1** (31.03.2005).
209. Bristol-Myers Squibb Co. (Inv.: Soundararajan N., Benoit S., Gingras S.), **US6884889B2** (26.04.2005).
210. Hoffmann-La Roche Inc. (Inv.: Jolidon S., Narquizian R., Nettekoven M.H., Norcross R.D., Pinard E., Stadler H.), **US7319099B2** (15.01.2008).
211. Itoh M., Hagiwara D., Kamiya T.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4393-4394.
212. Itoh M., Hagiwara D., Kamiya T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 718-721.
213. Chu V.P., Overberger C.G.; *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1986**, *24*, 2657-2693.
214. Bigge C.F., Hays S.J., Novak P.M., Drummond J.T., Johnson G., Bobovski T.P.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5193-5196.
215. Moriguchi N., Tsugaru T., Amiya S.; *J. Mol. Struct.* **2001**, *562*, 205-213.
216. Altomare C., Trapani G., Latrofa A., Serra M., Sanna E., Biggio G., Liso G.; *Eur. J. Pharm. Sci.* **2003**, *20*, 17-26.
217. Zheng H., Weiner L.M., Bar-Am O., Epsztejn S., Cabantchik Z.I., Warshawsky A., Youdim M.B.H., Fridkin M.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 773-783.
218. Jacobi K.R.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, *66*, 113-116.
219. Wang T., Zhang Z., Meanwell N.A.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7661-7662.
220. Dorokhova M.I., Alekseeva E.N., Kuznetsova I.A., Portnov M.A., Rozanova Y.M., Tikhnova O.Y., Mikhalev V.A.; *Pharm. Chem. J.* **1974**, *8*, 737-740.
221. Wang T., Zhang Z., Meanwell N.A.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4740-4742.
222. Herpin T.F., Morton G.C., Dunn A.K., Fillon C., Menard P.R., Tang S.Y., Salvino J.M., Labaudinière R.F.; *Mol. Diversity* **1998**, *4*, 221-232.
223. Nilsson J.W., Thorstensson F., Kvarnstrom I., Oprea T., Samuelsson B., Nilsson I.; *J. Comb. Chem* **2001**, *3*, 546-553.
224. Chen J.J., Dewdney N., Lin X., Martin R.L., Walker K.A.M., Huang J., Chu F., Eugui E., Mirkovich A., Kim Y., Sarma K., Arzeno H., Van Wart H.E.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3951-3954.
225. Elzein E., Ibrahim P., Koltun D.O., Rehder K., Shenk K.D., Marquart T.A., Jiang B., Li X., Natero R., Li Y., Nguyen M., Kerwar S., Chu N., Soohoo D., Hao J.,

- Maydanik V.Y., Lustig D.A., Zeng D., Leung K., Zablocki J.A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 6017-6021.
226. American Home Products Corporation (Inv.: Gilbert A.M., Mewshaw R.E.), **US6337326** (08.01.2002).
227. Wallen E.A.A., Christiaans J.A.M., Jarho E.M., Forsberg M.M., Venalainen J.I., Mannisto P.T., Gynther J.; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4543-4551.
228. Tahtaoui C., Parrot I., Klotz P., Guillier F., Galzi J.L., Hibert M., Ilien B.; *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4300-4315.
229. Sengmany S., Le Gall E., Le Jean C., Troupel M., Nedelec J.-Y.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3672-3681.
230. Kondo K., Sekimoto E., Nakao J., Murakami Y.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5843-5856.
231. Jacobsen E.J., Stelzer L.S., TenBrink R.E., Belonga K.L., Carter D.B., Im H.K., Im W.B., Sethy V.H., Tang A.H., VonVoigtlander P.F., Petke J.D., Zhong W.Z., Mickelson J.W.; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1123-1144.
232. Kondo K., Murakami Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1217-1219.
233. Iyobe A., Uchida M., Kamata K., Hotei Y., Kusama H., Harada H.; *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 822-829.
234. Ting P.C., Lee J.F., Anthes J.C., Shih N.-Y., Piwinski J.J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 491-494.
235. Mancuso A.J., Huang S.-L., Swern D.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.
236. Royal Swedish Academy of Sciences; *The Nobel Prize in Chemistry 2001 - Information for the Public.* **2001**; Zugriff am 16.02.2008 unter http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/public.html
237. Brunner H.; *Chirale Kuriositäten: Schneckenpaar*; Zugriff am 16.02.2008 unter http://www.chemie.uni-regensburg.de/Anorganische_Chemie/Brunner/2schneck.htm
238. Pasteur L.; *C.R. Acad. Sci. Paris* **1848**, *26*, 535-539.
239. Crosby J.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4789-4846.
240. Leffingwell J.C.; *Chem. Preprint Arch.* **2003**, *2003*, 109-137.
241. Pasteur L.; *Leçons de Chimie professées en 1860*; Société Chimique de Paris: Paris, **1861**.
242. Lorenz H., Capla F., Polenske D., Elsner M.P., Seidel-Morgenstern A.; *J. Univ. Chem. Technol. Metall.* **2007**, *42*, 5-16.
243. Eliel E.L., Wilen S.H., Mander L.N.; *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley & Sons: New York, **1994**.
244. Toda F.; *Enantiomer Separation - Fundamentals and Practical Methods*; Kluwer Academic Publisher: Dordrecht (NL), **2004**.
245. *Chiraldex Handbook*. 5 Aufl.; Advanced Separation Technologies Inc.: Whippary, **1996**.
246. Royal Swedish Academy of Sciences; *The Nobel Prize in Chemistry 2001 - How does a chiral molecule function?* **2001**; Zugriff am 17.02.2008 unter http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/illpres/catalyst.html
247. Rasor J.P., Voss E.; *Appl. Catal., A* **2001**, *221*, 145-158.
248. Zaks A.; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 130-136.
249. Ogawa J., Shimizu S.; *Trends Biotechnol.* **1999**, *17*, 13-20.
250. Liese A., Villela Filho M.; *Curr. Opin. Biotechnol.* **1999**, *10*, 595-603.
251. Huisman G.W., Gray D.; *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, *13*, 352-358.
252. Holland H.L.; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 77-84.
253. Goswami A., Howell J.M., Hua E.Y., Mirfakhrae K.D., Soumeillant M.C., Swaminathan S., Qian X., Quiroz F.A., Vu T.C., Wang X., Zheng B., Kronenthal D.R., Patel R.N.; *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 415-420.
254. Wirz B., Walther W.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1049-1054.
255. Lundell K., Lehtinen P., Kanerva L.T.; *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 790-796.
256. Akkerman A.M., de Jongh D.K., Veldstra H.; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1951**, *70*, 899-916.

257. Bettoni G., Duranti E., Tortella V.; *Gazz. Chim. Ital.* **1972**, *102*, 189-195.
258. Eli Lilly and Company (Inv.: Moher E.D., Tripp A.E.), **US 2004/0039206 A1** (26.02.2004).
259. Magnus P., Thurston L.S.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1166-1170.
260. Karrer P., Ehrhardt K.; *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 2202-2210.
261. Pu Y.M., Grieme T., Gupta A., Plata D., Bhatia A.V., Cowart M., Ku Y.Y.; *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 45-50.
262. Kim M.-J., Lim I.T., Choi G.-B., Whang S.-Y., Ku B.-C., Choi J.-Y.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 71-76.
263. Gagne M.R., Brard L., Conticello V.P., Giardello M.A., Stern C.L., Marks T.J.; *Organometallics* **1992**, *11*, 2003-2005.
264. Toshimitsu A., Fuji H.; *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 2017-2018.
265. Nguyen T., Sherman D., Ball D., Solow M., Singaram B.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 189-192.
266. Karrer P., Portmann P., Suter M.; *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 1617-1623.
267. Piper J.R., Johnston T.P.; *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 981-985.
268. Gassman P.G., Fentiman A.F.; *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2388-2391.
269. Paquette L.A., Freeman J.P., Maiorana S.; *Tetrahedron* **1971**, *27*, 2599-2607.
270. Zhao D., Kuethe J.T., Journet M., Peng Z., Humphrey G.R.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4336-4338.
271. Kostyanovsky R.G., Gella I.M., Markov V.I., Samojlova Z.E.; *Tetrahedron* **1974**, *30*, 39-45.
272. Abbott Laboratories (Inv.: Ku Y.-Y., Cowart M.D., Sharma P.N.), **US 2004/0171845 A1** (02.09.2003).
273. Cowart M., Pratt J.K., Stewart A.O., Bennani Y.L., Esbenshade T.A., Hancock A.A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 689-693.
274. Otsuka M., Masuda T., Haupt A., Ohno M., Shiraki T., Sugiura Y., Maeda K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 838-845.
275. Provot O., Celerier J.P., Petit H., Lhommet G.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2163-2166.
276. Kunio H., Nakazawa K.; *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 1077-1080.
277. Meyers A.I., Dickman D.A., Bailey T.R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7974-7978.
278. Abiko A., Masamune S.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5517-5518.
279. Granander J., Sott R., Hilmeresson G.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4717-4725.
280. Anakabe E., Vicario J.L., Badía D., Luisa C., Yoldi V.; *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4343-4352.
281. Hsiao Y., Hegedus L.S.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3586-3591.
282. Ando A., Shioiri T.; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4969-4988.
283. Garcia Ruano J.L., Alcudia A., del Prado M., Barros D., Maestro M.C., Fernandez I.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2856-2862.
284. Towers M.D.K.N., Woodgate P.D., Brimble M.A.; *ARKIVOC* **2003**, 43-45.
285. Meyers A.I., Lefker B.A., Sowin T.J., Westrum L.J.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4243-4246.
286. Baussanne I., Chiaroni A., Husson H.-P., Riche C., Royer J.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3931-3934.
287. Baussanne I., Chiaroni A., Royer J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1219-1224.
288. Meyers A.I., Burgess L.E.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2294-2296.
289. Katritzky A.R., Cui X.-L., Yang B., Steel P.J.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1697-1700.
290. Higashiyama K., Inoue H., Takahashi H.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1083-1092.
291. Betancourt de Perez R.M., Fuentes L.M., Larson G.L., Barnes C.L., Heeg M.J.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2039-2043.
292. Larson G.L., de Lopez-Cepero I.M., Mieses L.R.; *Org. Synth.* **1989**, *67*, 125-129.

293. Larson G.L., Cruz de Maldonado V., Fuentes L.M., Torres L.E.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 633-639.
294. Larson G.L., Betancourt de Perez R.M.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5257-5260.
295. Larson G.L., Fuentes L.M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2418-2419.
296. Fuentes L.M., Larson G.L.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 271-274.
297. Andrés J.M., Herráiz-Sierra I., Pedrosa R., Pérez-Encabo A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1719-1726.
298. Schlosser M.; *Organometallics in Synthesis*; J. Wiley: New York, **1994**.
299. Bowler A.N., Doyle P.M., Hitchcock P.B., Young D.W.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2679-2682.
300. Ezquerro J., Pedregal C., Rubio A., Yruretagoyena B., Escribano A., Sanchez-Ferrando F.; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8665-8678.
301. Baldwin J.E., Miranda T., Moloney M., Hokelek T.; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7459-7468.
302. Langlois N., Rojas A.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2477-2480.
303. Ohta T., Hosoi A., Nozoe S.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 329-332.
304. Moody C.M., Young D.W.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7277-7280.
305. Somfai P., He H.M., Tanner D.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 283-286.
306. Bettoni G., Cellucci C., Berardi F.; *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 603-605.
307. Romo D., Meyers A.I.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9503-9569.
308. Westrum L.J., Meyers A.I.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 973-976.
309. Meyers A.I., Brengel G.P.; *Chem. Commun.* **1997**, *1*, 1-8.
310. Enders D., Gröbner R., Raabe G., Runsink J.; *Synthesis* **1996**, 941-948.
311. Andrés C., Duque-Soladana J.P., Pedrosa R.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4273-4281.
312. Baussanne I., Travers C., Royer J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 797-804.
313. Meyers A.I., Snyder L.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3814-3819.
314. Kim J.H., Long M.J.C., Kim J.Y., Park K.H.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2273-2276.
315. Baussanne I., Royer J.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 845-848.
316. Huang P.Q., Arseniyadis S., Husson H.P.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 547-550.
317. Shiosaki K., Rapoport H.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1229-1239.
318. Oppolzer W., Bochet C.G., Merifield E.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7015-7018.
319. Machinaga N., Kibayashi C.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1386-1393.
320. Arseniyadis S., Huang P.Q., Husson H.P.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 631-634.
321. Ripperger H., Schreiber K.; *Tetrahedron* **1965**, *21*, 1485-1487.
322. Reding M.T., Buchwald S.L.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6344-6347.
323. Sato M., Gunji Y., Ikeno T., Yamada T.; *Synthesis* **2004**, 1434-1438.
324. Ripoché I., Canet J.-L., Gelas J., Troin Y.; *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1517-1521.
325. Wang X., Dong Y., Sun J., Xu X., Li R., Hu Y.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1897-1900.
326. Amat M., Llor N., Escolano C., Huguet M., Perez M., Molins E., Bosch J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 293-295.
327. Teran J.L., Gnecco D., Galindo A., Juarez J., Bernes S., Enriquez R.G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 357-360.
328. Micouin L., Quirion J.-C., Husson H.-P.; *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1605-1611.
329. Amat M., Bosch J., Hidalgo J., Canto M., Perez M., Llor N., Molins E., Miravittles C., Orozco M., Luque J.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3074-3084.
330. Royer J., Husson H.-P.; *Heterocycles* **1993**, *36*, 1493-1496.
331. Chamberlin A.R., Nguyen H., Chung J.Y.L.; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1682-1688.
332. Husson H.-P.; *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 894-906.
333. Bonin M., Grierson D.S., Royer J., Husson H.-P.; *Org. Synth.* **1992**, *70*, 54-58.
334. Guerrier L., Royer J., Grierson D.S., Husson H.-P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7754-7755.
335. Lienard P., Varea T., Quirion J.-C., Husson H.-P.; *Synlett* **1994**, 143-145.
336. Katritzky A.R., Qiu G., Yang B., Steel P.J.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6699-6703.

337. Freville S., Celerier J.P., Vu Moc T., Lhomme G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2651-2654.
338. Munchhof M.J., Meyers A.I.; *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7084-7085.
339. Bois F., Gardette D., Gramain J.-C.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8769-8772.
340. Burke A.J., Davies S.G., Garner A.C., McCarthy T.D., Roberts P.M., Smith A.D., Rodriguez-Solla H., Vickers R.J.; *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2004, 1387-1394.
341. Amat M., Escolano C., Llor N., Lozano O., Gómez-Esqué A., Grier R., Bosch J.; *ARKIVOC* **2005**, 115-123.
342. Micouin L., Varea T., Riche C., Chiaroni A., Quirion J.-C., Husson H.-P.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2529-2532.
343. Munchhof M.J., Meyers A.I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5399-5400.
344. Freville S., Bonin M., Celerier J.-P., Husson H.-P., Lhomme G., Quirion J.-C., Vu Moc T.; *Tetrahedron* **1997**, 53, 8447-8456.
345. Micouin L., Quirion J.-C., Husson H.-P.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 849-852.
346. Meyers A.I., Ten Hoeve W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7125-7126.
347. Meyers A.I., Edwards P.D., Rieker W.F., Bailey T.R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3270-3276.
348. Adamo M.F.A., Aggarwal V.K., Sage M.A.; *Synth. Commun.* **1999**, 29, 1747 - 1756.
349. Marckwald W.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, 29, 43-51.
350. Doller D., Davies R., Chackalamannil S.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1275-1278.
351. Chackalamannil S., Davies R.J., Asberom T., Doller D., Leone D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9812-9813.
352. Chackalamannil S., Davies R.J., Wang Y., Asberom T., Doller D., Wong J., Leone D., McPhail A.T.; *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1932-1940.
353. Thurkauf A., Hillery P., Jacobson A.E., Rice K.C.; *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5466-5467.
354. Cymerman C.J., Pinder A.R.; *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3648-3649.
355. Klun J.A., Khimian A., Margaryan A., Kramer M., Debboun M.; *J. Med. Entomol.* **2003**, 40, 293-299.
356. Keller A.; "Synthese und Pharmakologie Metoclopramid-analoger 5-HT₄-Rezeptorliganden". Dissertation, Berlin, **1996**.
357. Elz S., Keller A.; *Arch. Pharm.* **1995**, 328, 585-594.
358. Ladenburg A.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 75-78.
359. Günter A.; *Chem. Ber.* **1968**, 101, 1-6.
360. Ripperger H., Schreiber K.; *Tetrahedron* **1967**, 23, 1841-1844.
361. Silwka H.-R., Hansen H.-J.; *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 434-440.
362. Keller F.; "Synthese, Racemattrennung und Pharmakologie chiraler Histamin-H₂-Antagonisten von Aminomethylphenoxyalkylamin-Typ". Dissertation, Berlin, **1989**.
363. Marwaha J., Palmer M., Hoffer B., Freedman R., Rice K.C., Paul S., Skolnick P.; *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1981**, 315, 203-209.
364. Coderc E., Cerruti P., Vignon J., Rouayrenc J.F., Kamenka J.M.; *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, 30, 463-470.
365. Watson D.G.; Kapitel 5 - Chemische Derivatisierung in der GC. In: *Gaschromatographie: Eine anwenderorientierte Darstellung* (Hrsg.: P. J. Baugh, A. Steinborn, C. Struppe); Springer: Berlin, **1997**; 140-177.
366. Blau K.; Acylation. In: *Handbook of Derivatives for Chromatography* (Hrsg.: K. Blau, J. M. Halket); 2; Wiley: Chichester, **1993**; 31-49.
367. Schenck H.A., Lenkowski P.W., Choudhury-Mukherjee I., Ko S.-H., Stables J.P., Patel M.K., Brown M.L.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 979-993.
368. Macherey-Nagel; *Acylation with fluorinated acid anhydride (TFAA)*. **2008**; Zugriff am 25.02.2008 unter <http://mn-net.com/tabid/10231/default.aspx>

369. Macherey-Nagel; *Acylierung mit fluorierten Säureanhydriden*. **2006**; Zugriff am 15.02.2006 unter [https://www.mn-net.com/web%5CMN-WEB-mnweb.nsf/web/gc2_de/\\$File/gc2_de.pdf](https://www.mn-net.com/web%5CMN-WEB-mnweb.nsf/web/gc2_de/$File/gc2_de.pdf)
370. Littell R., Greenblatt E.N., Allen G.R.; *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 875-876.
371. American Cyanamid Co. (Inv.: Littell R., Allen G.R.), **US3740404** (19.06.1973).
372. Glaxo Group Ltd. (Inv.: Humber D.C., Coates I.H., Bell J.A., Ewan G.B.), **EP0266899A2** (02.10.1987).
373. Upjohn Co, **GB885608** (28.12.1961).
374. Sanchez J.P., Parcell R.F.; *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1601-1607.
375. Yoshida S., Watanabe T., Sato Y.; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3515-3523.
376. Hoyer D., Neijt H.C.; *Mol. Pharmacol.* **1988**, *33*, 303-309.
377. Bönisch H., Barann M., Graupner J., Göthert M.; *Br. J. Pharmacol.* **1993**, *108*, 436-442.
378. Hoyer D., Neijt H.C.; *Eur. J. Pharmacol.* **1987**, *143*, 291-292.
379. Neijt H.C., Karpf A., Schoeffter P., Engel G., Hoyer D.; *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1988**, *337*, 493-499.
380. Bolanos F.J., Schechter L.E., Miquel M.C., Emerit M.B., Rumigny J.F., Hamon M., Gozlan H.; *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *40*, 1541-1550.
381. Fastier F.N., McDowall M.A., Waal H.; *Br. J. Pharmacol.* **1959**, *14*, 527-535.
382. Collins D., Fortune D.H.; *Br. J. Pharmacol.* **1983**, *80*(Suppl), 570P.
383. Tattersall D., Newberry N., Beer M.S., Rigby M., Gilbert M., Maguire J.J., Mudunkotuwa N., Duchnowski M., McKnight A.T., Swain C.J., Kneen C., Dourish C.T.; *Drug Dev. Res.* **1992**, *25*, 17-28.
384. Tomkins D., Le A., Sellers E.; *Psychopharmacology* **1995**, *117*, 479-485.
385. Artai I., Romero G., Zazpe A., Lasheras B., Río J., Monge A., Calderó J., Roca J.; *Psychopharmacology* **1995**, *117*, 137-148.
386. Chetty N., Irving H.R., Coupar I.M.; *Br. J. Pharmacol.* **2006**, *148*, 1012-1021.
387. Buchheit K.-H., Engel G., Mutschler E., Richardson B.; *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1985**, *329*, 36-41.
388. Elz S., Heil W.L.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 667-672.
389. Jenkinson D.H., Barnard E.A., Hoyer D., Humphrey P.P., Leff P., Shankley N.P.; *Pharmacol. Rev.* **1995**, *47*, 255-266.
390. Neubig R.R., Spedding M., Kenakin T., Christopoulos A.; *Pharmacol. Rev.* **2003**, *55*, 597-606.
391. Zingel V., Elz S., Schunack W.; *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *25*, 673-680.
392. van Rossum J.M.; *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1963**, *143*, 299-330.
393. Craig D.A., Eglen R.M., Walsh L.K.M., Perkins L.A., Whiting R.L., Clarke D.E.; *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1990**, *342*, 9-16.
394. Nakao Y., Kanyiva K.S., Oda S., Hiyama T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8146-8147.
395. Oddo B.; *Gazz. Chim. Ital.* **1914**, *43*, 190-211.
396. Giardina D., Gulini U., Massi M., Piloni M.G., Pompei P., Rafaiani G., Melchiorre C.; *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 690-698.
397. Mickelson J.W., Belonga K.L., Jacobsen E.J.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4177-4183.
398. Mickelson J.W., Jacobsen E.J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 19-22.
399. Abele S., Vögtli K., Seebach D.; *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1539-1558.
400. Gu Z.-Q., Li M.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3203-3205.
401. Silverman R.B., Levy M.A.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 815-818.
402. Kubo Y., Hirota N., Maeda S., Tokita S.; *Anal. Sci.* **1998**, *14*, 183-189.
403. Tschantz M.A., Burgess L.E., Meyers A.I.; *Org. Synth.* **1996**, *73*, 221.

7 Anhang

7.1 Liste der verwendeten Abkürzungen und Symbole

↑	Anstieg, Steigerung	LM	Lösemittel
↓	Abfallen, Hemmung, Verminderung	m	Multipllett
Abb.	Abbildung	M	mol / L
abs.	absolut	Me	Methyl
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid	MeOH	Methanol
aq.	wässrig	min	Minute/n
Alk	Alkyl	M ⁺	Molekülion
ArH	aromatische Protonen	MS	Massenspektrum
aromat.	aromatisch/e	m/z	Verhältnis von Masse (u) zu Ladung (e)
ber.	berechnet	NaOAc	Natriumacetat
Bn	Benzyl	n. b.	nicht bestimmt
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	n-BuLi	n-Butyllithium
br	breit	NMR	Kernmagnetische Resonanz
Bz	Benzoyl-	NS	Niederschlag
ca.	circa	o.g.	oben genannt/e
Cbz	Benzyloxycarbonyl	org.	organisch/e
COSY	Correlated Spectroscopy	PE	Petrolether
d	Dublett	Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
DAG	1,2-Diacylglycerol	Ph	Phenyl
DC	Dünnschichtchromatogr.	Pip- <i>H</i>	Protonen des Piperidinring
DMF	Dimethylformamid	q	Quartett
DMSO	Dimethylsulfoxid	quint.	Quintett
D ₂ O	Deuteriumoxid	<i>rac</i>	racemisch, Racemat
d. Th.	der Theorie	RT	Raumtemperatur
ee	enantiomeric excess, Enantiomerenüberschuss	s	Singulett
entspr.	entspricht	SEM	<i>standard error of the mean</i> , Standardfehler des Mittelwertes
eq	Äquivalent/e	sext.	Sextett
Et ₃ N	Triethylamin	sh.	siehe
Et ₂ O	Diethylether	S.	Seite/n
EtOAc	Ethylacetat	SC	Säulenchromatographie
EtOH	Ethanol	Sdp.	Siedepunkt
FM	Fließmittel	SiO ₂	Kieselgel
gef.	gefunden	Smp.	Schmelzpunkt
h	Stunde/n	t	Triplett
HOAc	Essigsäure	Tab.	Tabelle
Hz	Hertz	Temp.	Temperatur
IP ₃	Inositol-1,4,5-triphosphat	tert	tertiär/e
i-Pr	iso-Propyl	TFA	Trifluoressigsäure
i. Vak.	im Vakuum	TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
<i>J</i>	NMR-Kopplungskonstante	THF	Tetrahydrofuran
Kap.	Kapitel	TMS	Tetramethylsilan
konz.	konzentriert	vgl.	vergleiche
LDA	Lithiumdiisopropylamid	Z	Benzyloxycarbonyl
Lit.	Literatur		

7.2 Tagungsteilnahme und Posterpräsentationen

06. -09. Oktober 2004, Regensburg

Annual Meeting of the German Pharmaceutical Society (DPhG)

05. -07. Oktober 2005, Mainz

Annual Meeting of the German Pharmaceutical Society (DPhG)

12. – 15 März 2006, Frankfurt am Main

Annual Meeting of the German Chemical Society (GdCh) and German Pharmaceutical Society (DPhG)

Fachgruppe Medizinische Chemie, "Frontiers in Medicinal Chemistry"

25. – 27. September 2006, Regensburg

3rd Summer School „Medicinal Chemistry“

04. – 07. Oktober 2006, Marburg

Joint Meeting of the Czech, German and Hungarian Pharmaceutical Societies

NEW ENANTIOMERICALLY PURE 5-HT₃ RECEPTOR LIGANDS

18. – 21. März 2007, Berlin

Joint German-Swiss Meeting of the German Chemical Society (GdCh) and German Pharmaceutical Society (DPhG) on Medicinal Chemistry

Fachgruppe Medizinische Chemie, "Frontiers in Medicinal Chemistry"

TETRAHYDROCARBAZOLONE AND 3-ACYLINDOLE DERIVATIVES AS
POTENTIAL 5-HT₃-RECEPTOR AGONISTS

02. – 05 März 2008, Regensburg

Annual Meeting of the German Chemical Society (GdCh) and German Pharmaceutical Society (DPhG)

Fachgruppe Medizinische Chemie, "Frontiers in Medicinal Chemistry"

7.3 Curriculum vitae

Dissertation

- 11/2002 – 05/2008 *Ondansetron-analoge 5-HT₃-Rezeptorliganden:
Synthese, Stereochemie und in-vitro-Pharmakologie*
Lehrstuhl Pharmazeutische / Medizinische Chemie I, Universität
Regensburg Prof. Dr. Sigurd Elz

Lehramt Gymnasium für Biologie und Chemie

- 11/1996 – 09/2002 Universität Regensburg, Abschluss Staatsexamen

Zulassungsarbeit

- 09/1999 – 09/2000 *Untersuchungen zur Optimierung eines Screeningverfahrens von
Substanzen und Pflanzenextrakten mit antioxidativen
Eigenschaften*
Lehrstuhl Pharmazeutische Biologie, Universität Regensburg
Prof. Dr. Gerhard Franz

Abitur

- 09/1986 – 06/1995 Goethe-Gymnasium Regensburg, Abschluss Allgemeine
Hochschulreife

Akademische Tätigkeiten / Weiterbildung

- GdCh-Fortbildungsseminare:
10/2007 „Führung für Nachwuchsführungskräfte“
02/2007 „Einführung in das Marketing für Chemiker“
01/2007 Fortgeschrittenenausbildung der Ergänzungsausbildung in EDV
11/2002 - 12/2006 Praktikumsleitung
07/2004 – 05/2006 Zertifikat Hochschullehre Bayern
10/2004 Layout und Erstellung des Tagungsbandes zur
DPhG-Jahrestagung – Joint Meeting 2004, Regensburg
seit 11/2002 Workgroupmanager und Systembetreuer
Lehrstuhl Pharmazeutische / Medizinische Chemie
Lehrstuhl Pharmazeutische Biologie
03/2000 – 09/2000 Stipendium für Zulassungsarbeiten
Fond der Chemischen Industrie

